

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1964 — N° 55

TITRE DE LA THÈSE

CONSIDÉRATIONS
ANATOMO-CLINIQUES
BIOLOGIQUES
ET GÉNÉTIQUES

A propos de 19 Observations
d'Hémochromatoses Idiopathiques
et Secondaires
observées chez les Éthyliques

T H È S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 17 Avril 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CHATELAIN Pierre

né le 12 Mars 1934

à TROYES (Aube)

Interne des Hôpitaux de Dijon

TITRE DE LA THÈSE

CONSIDÉRATIONS
ANATOMO-CLINIQUES
BIOLOGIQUES
ET GÉNÉTIQUES

A propos de 19 Observations
d'Hémochromatoses Idiopathiques
et Secondaires
observées chez les Éthyliques

T H È S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 17 Avril 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

CHATELAIN Pierre

né le 12 Mars 1934

à TROYES (Aube)

Interne des Hôpitaux de Dijon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554209_0026

FACULTE MIXTE
DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE,
membre de l'Institut
M. H. HERMANN,
correspondant de l'Institut.

Doyen :

M. J.-F. CIER

Assesseurs :

MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

MM.	
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS	Physique biologique
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique

VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
X. . .	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
X. . .	Biologie médicale et pharmacodynamie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie pharmaceutique
SARROUY	Clinique de pédiatrie
LACROIX	Climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM.	
CREYSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
GARIN	Parasitologie
PINET	Electro-radiologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
TOLOT	Médecine du travail
DESPIERRES	Médecine générale
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique

TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM.	
DUROUX	Anatomie
BRETTE	Thérapeutique
BOUCHET	Anatomie
FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BURTHIAULT	Obstétrique
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie
GUILLEMIN	Chirurgie générale
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale
MARION Pierre	Chirurgie générale
MICHAUD	Chirurgie générale
PLAUCHU	Médecine générale
PONT	Médecine générale
SAUTOT	Chirurgie générale
TRAEGER	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
COLOMB	Dermatologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSÉ	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Médecine générale

MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture
DUMAS	Stomatologie
FRIES	Médecine générale
GARMIER	Obstétrique
LAMBERT	Médecine générale
MICHOULIER	Chirurgie générale
NOEL	Médecine générale
ROBERT	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. le Professeur LEVRAT
le Professeur Agrégé BRETTE
le Professeur Agrégé LAMBERT
le Professeur Agrégé KLEPPING Cl.

A MES PARENTS,

*Qui se sont tant sacrifiés.
Faible témoignage de mon affectueuse
reconnaissance.*

A MES SŒURS,

A MA FEMME

A MES FILLES,

A MA FAMILLE,

A MA BELLE-FAMILLE,

A MES AMIS,

A LA MÉMOIRE DE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ÉTIENNE-MARTIN

Nous avons commencé nos études médicales sous sa direction et avons passé deux années comme stagiaire dans son Service.

Ce travail est basé sur l'étude de dix-neuf observations, presque toutes recueillies dans son Service.

Grand et bon Maître, il ne négligeait aucune découverte récente, mais savait toujours donner à l'examen clinique la part prépondérante.

Nous voudrions dire combien sa tragique disparition nous a stupéfait et combien son souvenir reste présent à notre mémoire.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LEVRAT,
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Lyon.

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Qu'il nous permette de lui exprimer
notre respectueuse gratitude.*

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BRETTE,
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. LAMBERT,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ Cl. KLEPPING,
Médecin des Hôpitaux de Dijon.

*Nous les remercions d'avoir bien
voulu accepter d'être nos Juges.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CL. KLEPPING,

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse. Son accueil amical, sa très grande bienveillance, ses conseils précieux et judicieux ont été pour nous un encouragement, un réconfort et un exemple. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre admiration, notre profonde gratitude et notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CABANNE,

Professeur d'Anatomie Pathologique

à l'Ecole de Médecine de Dijon.

*Il a revu pour nous à l'occasion de ce travail, les
prélèvements anatomo-pathologiques que nous lui
avons confiés et nous lui devons toute l'étude
anatomique de nos observations.*

*Nous l'en remercions vivement et le prions de
croire à toute notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORTET,
Professeur de Clinique Médicale
à l'Ecole de Médecine de Dijon.

*Il nous a confié une de ses observations
personnelles.*

*Qu'il nous permette de lui exprimer nos sincères
remerciements et notre respectueux attachement.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE DIJON,

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BALLIVET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-L. CHAPUIS

MONSIEUR LE DOCTEUR J. VEILLET.

INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORTET

MONSIEUR LE DOCTEUR L. CHESSEBEUF

MONSIEUR LE DOCTEUR M. LEBLANC

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. de GIRARDIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. GAYET

MONSIEUR LE DOCTEUR G.-C. LECLERC

MONSIEUR LE DOCTEUR J. DESLANDRES

*A tous nos Maîtres de l'Ecole Nationale de
Médecine de Dijon,
et de la Faculté de Médecine de Lyon.*

A MON AMI, LE DOCTEUR B. JACQUOT

A MON AMI, le DOCTEUR R. MICHIELS

A MON AMI, LE DOCTEUR P. DUSSEYRE,

*Nous les remercions vivement de l'aide efficace
qu'ils nous ont apportée au cours de ce travail.*

A MES AMIS DE L'INTERNAT.

INTRODUCTION

« Existe-t-il une hémochromatose d'origine éthylique ? »

Cette question, en apparence si simple, a reçu des réponses pour le moins divergentes.

C'est pour essayer d'apporter quelques éléments à la solution de ce problème que le Professeur Agrégé Claude KLEPPING nous a confié ce travail en nous demandant d'étudier les observations d'hémochromatoses recueillies depuis 1955 dans le Service de Clinique Médicale de l'Ecole de Médecine de Dijon (Professeur P. ETIENNE-MARTIN †).

Nous avons pu ainsi réunir 20 observations qui concernent toutes des hommes :

Huit fois, l'hémochromatose était manifestement idiopathique.

Dans onze observations, il existait une intoxication éthylique importante.

Enfin, une fois, il s'agissait d'une hémochromatose secondaire à une thalassémie et qui a déjà été publiée en 1959 [95].

Il nous a paru intéressant de comparer nos 8 observations d'hémochromatoses idiopathiques et nos onze observations d'hémochromatoses chez des éthyliques. Nous avons adopté le plan suivant :

- 1^{re} partie : Clinique et Biologie.
- 2^{me} partie : Métabolisme du fer et ses troubles.
- 3^{me} partie : Anatomie pathologique.
- 4^{me} partie : Etude pathogénique et génétique.
- Enfin, une synthèse et discussion (5^{me} partie), nous permettra de dire si nous sommes arrivés à l'aide de nos documents, à fournir une réponse à la question que nous avons posée.

HISTORIQUE

TROUSSEAU, en 1865, rapporte l'observation d'un adulte jeune, diabétique, porteur d'une cirrhose hypertrophique, d'une pigmentation bronzée de la face et noirâtre du pubis, sans altération surrénalienne décelable à l'autopsie.

TROISIER, en 1871, décrit le cas d'un malade diabétique, présentant une cirrhose hypertrophique, une pigmentation analogue à celle des addisoniens avec examen nécropsique du foie de couleur brun-rougeâtre.

En 1882, HANOT et CHAUFFARD publient deux observations de « cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré » et réunissent pigmentation cutanée, hépatomégalie et diabète sucré en un syndrome nouveau.

RECKLINGHAUSEN (1889), à la suite des travaux de QUINCKE, VIRCHOW et PERLS, crée le mot d'hémochromatose pour désigner la sclérose viscérale avec surcharge d'hémosidérine et d'hémofuchsine.

P. MARIE (1895) propose le terme de diabète bronzé, GILBERT et GRENET (1897) celui de cirrhose pigmentaire, en décrivant une cirrhose pigmentaire hypertrophique sans glycosurie. La même année, LETULLE fait paraître une « note sur 3 observations de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique ».

DUVERNAY (Thèse Médecine, Lyon 1905) insiste sur un point commun de ces formes dissociées, la sidérose viscérale (décrite par LETULLE dès 1883) et spécialement hépatique. L'origine de la sidérose viscérale est diversement expliquée. Si ROQUE, CHALLIER, NOVE-JOSSERAND et DUVERNAY défendent son origine « hématogène », d'autres auteurs pensent que cette sidérose est d'origine hépatique :

- soit par hyperhépatie, GILBERT, CASTAIGNE, LEREBoullet (1900)
- soit par dysfonctionnement hépatique, RENDU, DE MASSARY
- soit par insuffisance hépatique, EVEN.

La thèse de ce dernier, en 1932, fait le point de la question. Une définition en ressort : la cirrhose pigmentaire est une cirrhose avec sidérose, mais EVEN considère cette cirrhose pigmentaire comme un type particulier de cirrhose banale. Les signes endocriniens des cirrhoses bronzées, décrits dès 1912 par CLAUDE et SOURDEL, font l'objet de nombreuses publications à partir de 1931, et sont groupés en différents syndromes :

- syndrome hépato-pancréato-génital (LABBE, BOULIN, AZERAD, UHRY)
- syndrome endocrino-hépatomyocardique (thèse de ROYER DE VERICOURT, 1935, inspirée par DE GENNES).

Les troubles myocardiques ne sont pas considérés comme d'origine endocrinienne par les auteurs lyonnais (BOUCHUT, LEVRAT, FROMENT, LORAS, 1935) qui insistent sur les lésions anatomiques : « La myocardite pigmentaire ». A l'opposé, BESANÇON, LABBE, DE GENNES, GERMAIN et GAUTHIER envisagent la « myocardie » comme secondaire au fait endocrinien et érigent la cirrhose pigmentaire en une véritable « endocrino-hépatose ».

FRISCH, en 1922, publie l'observation de trois frères atteints de cirrhose bronzée dont l'un avec diabète et met ainsi en évidence le caractère familial de la maladie dont l'étude a été reprise depuis. A ces formes idiopathiques familiales vont bientôt s'opposer des formes secondaires :

En 1937, KALK décrit la première **hémochromatose post-transfusionnelle** chez un malade ayant reçu 290 transfusions en 9 ans et présentant une pigmentation cutanée et une hépatomégalie.

BOMFORD et RHOADS (1941), SCHWARTZ et BLUMENTHAL (1948) apportent de nouvelles observations et créent le terme d'« hémochromatose exogène » en raison du rôle joué par les transfusions. Mais ZELTMACHER et BEVANS (1945), MUIRHEAD (1949), WYATT (1950) soupçonnent l'existence d'un trouble de l'absorption intestinale du fer chez ces malades en raison de la disproportion entre la quantité de fer tissulaire et la quantité de fer apporté par les transfusions.

GILLMANN et GILLMANN décrivent, en 1947, la **cytosidérose** des Bantous, peuplade africaine mal nourrie.

En 1951, GONIN, FABRE-GILLY, FEROLDI, TOLOT publient le premier cas français d'hémochromatose transfusionnelle (Thèse de DANIEL, Lyon 1951).

En 1954, CAROLI et ETEVE distinguent, à côté de l'hémochromatose idiopathique, transfusionnelle, nutritionnelle, une quatrième variété, l'**hémochromatose secondaire** des alcooliques, dans laquelle la cirrhose précède l'infiltration pigmentaire.

TUTTLE rapporte, en 1959, la première observation d'**hémochromatose secondaire** après shunt porto-cave; cinq cas ont été jusqu'ici publiés survenant après dérivation porto-cave ou spléno-rénale et quatre fois le diagnostic a été une découverte d'autopsie.

Des acquisitions récentes ont renouvelé l'intérêt de la cirrhose pigmentaire, ce sont :

- La ponction-biopsie hépatique — Thèse CHAFFIEL, Lyon 1950 — HARVIER, 1953 — GIRARD, PLAUCHU, 1954 — DARNIS, RAUBER, 1955.
- Les troubles du métabolisme du fer, étudiés par de nombreux auteurs (HEILMEYER et PLÖTNER, 1937 — HEILMEYER, 1954 — POLONOVSKI — CROIZAT et CREYSSEL — REVOL et MOREL) et auxquels DREYFUS et SCHAPIRA consacrent un livre en 1958.
- La laparoscopie — CAROLI, GIRARD et COULOT.
- La biopsie gastrique — ALTHAUSEN, DEBRAY.
- L'emploi du fer radio-actif qui explique les troubles métaboliques propres aux hémochromatoses idiopathiques.
- La thérapeutiques par les saignées répétées, les chélateurs, la desferrioxamine.
- Enfin, les acquisitions génétiques récentes — DEBRE, SCHAPIRA, DREYFUS, LAMY, FREZAL, BOULIN, BAMBERGER, PIRART, GATEZ.

Les rapports entre alcoolisme et hémochromatose ont été diversement appréciés.

SIMMONDS rapporte, en 1909, une étude anatomique de 46 cirrhoses éthyliques et trouve 36 cas de dépôts anormaux de fer dans le foie.

En 1932, la thèse d'EVEN fait de l'hémochromatose une variété particulière de cirrhose éthylique.

En 1935, SHELDON dénie tout rôle étiologique à l'éthylisme.

En 1954, CAROLI et ETEVE isolent une hémochromatose secondaire des alcooliques.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE
ET
BIOLOGIQUE

CHAPITRE PREMIER

LA MÉLANODERMIE

I — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

La pigmentation cutanée est le symptôme le plus constant; en effet, sa fréquence est comprise entre 84 et 100 % selon les auteurs, HARVIER [135] et BOULIN [32] la trouvent chez tous leurs malades, FINCH [102] et BASTIDE [12] dans 90 % des cas, SHELDON [233] dans 84 %.

Classiquement grise, gris ardoise, mine de plomb, à éclat métallique, elle peut aussi être bistre, brune, bronzée. Elle est généralement diffuse, varie d'intensité d'un sujet à un autre, mais prédomine au niveau des régions découvertes, ou irritées, ou normalement pigmentées: aréole des seins, organes génitaux. BOULIN [32] n'admet pas cette dernière localisation qu'ALBEAUX-FERNET [1] note comme inconstante. Cette pigmentation ressemble à celle de l'insuffisance surrénale; elle s'en différencie toutefois par son éclat métallique et par son absence sur les plis de flexion des mains et les faces dorsales des articulations interphalangiennes [1].

Des taches bleuâtres, des plaques ardoisées peuvent s'observer au niveau de la muqueuse buccale (dans 15 à 20 % des statistiques actuelles), plus rarement au niveau des muqueuses génitale et anale.

Certains auteurs ont décrit des variations dans l'intensité de la pigmentation: pour BOULIN [32] ces variations sont parallèles à l'évolution de la maladie, de même que pour WEILL [257]. Par contre, BASTIDE [12] la trouve immuable ou bien d'intensité progressivement croissante.

Il existe aussi des modifications trophiques de la peau qui est sèche, squameuse, parfois atrophique.

La pigmentation de l'hémochromatose idiopathique est donc un signe important; c'est aussi un signe précoce. Pour HARVIER [135], elle précède les autres signes dans 83 % des cas; pour BOULIN [32], elle est congénitale ou contemporaine des premières années de la vie dans 25 % des cas.

La biopsie cutanée a été utilisée depuis longtemps. Elle montre, outre une atrophie intermittente de l'épiderme,

- une augmentation de la mélanine, pigment non ferrugineux, dans les couches profondes de l'épiderme
- un dépôt ferrique, l'hémosidérine, dans le derme et le conjonctif du manteau des glandes annexes [54].

Si l'augmentation de la mélanine est considérée classiquement comme responsable de la pigmentation, ALBEAUX-FERNET [2] pense que le reflet métallique de la peau pourrait être lié à l'hémosidérine. De même, cet auteur a montré que les taches bleutées des muqueuses pourraient être dues aux dépôts d'hémosidérine fréquents dans l'os sous-jacent.

Quoiqu'il en soit, seule l'hémosidérine appartient en propre à l'hémochromatose, mais WARTER et WEILL [254] estiment que dans 25 à 50 % des cirrhoses bronzées, il n'existe pas de dépôt de fer à la biopsie cutanée.

Des hypothèses physio-pathologiques diverses ont été proposées pour expliquer cette pigmentation hémochromatosique. Chez l'homme, la mélanodermie apparaît essentiellement dans trois conditions pathologiques :

- dans certaines endocrinopathies (surrénales, hypophyse, thyroïde, glandes sexuelles)
- dans certaines carences nutritionnelles
- dans certaines atteintes du système nerveux (sympathique abdominal).

On a donné à chacun de ces facteurs, endocrinien, nutritionnel, sympathique, un rôle dans l'élaboration de la mélanodermie de l'hémochromatose, mais aucun d'eux ne peut en revendiquer la responsabilité totale. Aussi l'hypothèse d'HARVIER a-t-elle encore bien des adeptes : les pigments chromo-lipoidiques, en rapport avec le trouble congénital du métabolisme intra-cellulaire observé dans l'hémochromatose, peuvent se charger de fer (dans la plupart des organes) et de mélanine (dans la peau et les muqueuses).

II — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES

Dans cette forme d'hémochromatose, la fréquence de la mélanodermie est variable. CAROLI et ANDRÉ [51] la notent dans leurs 20 cas ; elle est discrète 3 fois, marquée 3 fois. Pour CACHIN et Coll. [44], elle est absente 6 fois sur 19 ; de teinte grisâtre, sale, 10 fois, elle est évidente mais d'intensité modérée 3 fois ; 1 fois, la muqueuse jugale présente une pigmentation.

III — DANS NOS OBSERVATIONS

A — Hémochromatoses idiopathiques :

Nous trouvons une mélanodermie dans 7 cas sur 8 d'hémochromatose idiopathique, gris métallique, ardoisée, dans 3 cas. Fréquemment généralisée, elle prédomine au niveau du visage (3 fois), des membres supérieurs (2 fois) et des organes génitaux (2 fois). Evidente (4 fois), elle est précoce de façon certaine dans 2 cas ; mais son installation lente et parfois sa discrétion ne permettent pas souvent d'en situer le début exact. D'ailleurs, cette pigmentation est quelquefois ignorée du malade jusqu'à ce qu'on la lui révèle, à son grand étonnement.

B — Hémochromatoses chez les éthyliques :

La mélanodermie existe chez 10 de nos 11 malades. Nette 6 fois, discrète 3 fois, elle est généralisée dans 6 cas, mais prédomine sur les régions découvertes 4 fois, et s'accompagne de taches jugales dans 3 cas.

IV — CONCLUSION

La fréquence et l'aspect de la mélanodermie sont comparables dans les 2 variétés d'hémochromatose. Elle ne saurait donc être un signe différentiel entre ces deux formes, d'autant qu'il existe dans certaines cirrhoses éthyliques sans hémochromatose, une teinte bistrée, sale, de la peau.

CHAPITRE DEUXIÈME

LA CIRRHOSE

I — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Nous ne possédons pas de document anatomique et biologique du stade pré-cirrhotique de la maladie, bien qu'assez souvent la notion d'une hépatomégalie découverte précocement chez l'adulte jeune soit retrouvée par l'interrogatoire.

Au stade de cirrhose confirmée, stade auquel sont vus la plupart du temps ces malades, l'hépatomégalie est, en règle, constante. 100 % des cas pour BOULIN [32], HARVIER [135], STAUFFER [236]; SHELDON [233] note 10 % de foie atrophique, EVEN [98] 25 % et GUYE [132] 40 %, mais sans faire de distinction entre hémochromatoses primitives et secondaires.

L'hépatomégalie peut être le signe de découverte d'une hémochromatose latente (12 % des cas pour BOULIN). Elle est généralement importante et déborde le rebord costal de 3 à 4 travers de doigt, parfois plus. Le foie est globalement augmenté de volume, ferme, lisse, régulier, non douloureux à la palpation; son opacité est augmentée aux rayons X. Il est classique de dire que l'hémochromatose est de toutes les cirrhoses celle qui donne les plus importantes hépatomégalies; de plus cette hépatomégalie caractérise l'étape pré-diabétique de la maladie [4].

La rate est palpable dans 20 à 60 % des cas, suivant les auteurs; mais la splénomégalie reste modérée et indolore.

La fréquence des complications est plus diversement appréciée. ANDRÉ [4] sur 13 hémochromatoses idiopathiques ne note ni circulation collatérale, ni œdème, ni ascite. Pourtant BASTIDE [12] note un ictère ou un subictère dans 25 % des cas, et une circulation collatérale chez 6 malades sur 31. La fréquence de l'ascite est de 6 % pour BOULIN [32], 22 % pour SHELDON [233]; celle des hémorragies digestives de 8 % pour BOULIN [32], 19 % pour BASTIDE [12]. Récemment JUSTIN-BESANÇON [149], sur 38 hémochromatoses idiopathiques, observe 6 fois une circulation collatérale d'ailleurs discrète, ces 6 malades présentant une intoxication éthylique nette; dans ce groupe de 6, l'ascite est trouvée 5 fois et des hémorragies digestives existent dans 2 cas.

Quoiqu'il en soit, il existe des cas d'hypertension portale au cours des hémochromatoses idiopathiques, mais ces observations sont rares. Mc DERMOTT [180 a] avait signalé 3 malades porteurs d'hémochromatose sur 237 anastomoses porto-caves réalisées depuis 1945. HARDY [134] a signalé une hypertension portale, DETRIE [85] en a rapporté 3 au cours d'hémochromatose idiopathique et AZERAD et Coll. en ont récemment publié un autre cas [9].

La dégénérescence maligne hépatique est d'environ 8 % au cours des hémochromatoses et de 4,5 % dans les cirrhoses éthyliques [17], pourcentage établi sur 444 hémochromatoses et 1989 cirrhoses. Récemment VACHON, PLAUCHU et Coll. ont rapporté un nouveau cas de cancer primitif du foie greffé sur une hémochromatose idiopathique familiale [247].

La cirrhose hypertrophique de l'hémochromatose est accompagnée de **crises douloureuses abdominales** dans environ un tiers des cas. Ces douleurs présentent un grand polymorphisme clinique: douleurs épigastriques, coliques hépatiques authentiques, crises coliques avec diarrhée, troubles digestifs variés (flatulence, nausées...). Leur intensité douloureuse est variable: sensation de pe-

santeur ou crises atroces, transfixiantes. Ces crises douloureuses ont reçu des explications diverses : coliques rapprochées de la coproporphyrinurie [33], crises d'origine hépato-bilaire [50]. Les cholécystites aiguës au cours des hémochromatoses sont en effet relativement fréquentes pour STAUFFER [236] et BERCU [16 a] alors que la lithiase vésiculaire est assez rare pour GUYE [132].

La **laparoscopie** montre un foie augmenté de volume dans son ensemble (l'hypertrophie d'un seul lobe est rare). Sa coloration est foncée, brun-rouge, rouille caractéristique ; sa surface est lisse, jamais nodulaire.

Nous décrirons les lésions anatomiques du foie au chapitre anatomo-pathologique.

L'absence ou la discrétion de l'**insuffisance fonctionnelle hépatique** était considérée comme particulière à ce syndrome. Toutefois des études récentes obligent à nuancer cette assertion [149] et BENHAMOU, HARTMANN et FAUVERT [16] trouvent des épreuves biologiques hépatiques strictement normales dans seulement un quart des cas.

EXPLORATION HÉPATIQUE PARTIELLE

Syndrome hépatoprive ou d'atteinte cellulaire.

La sérum-albumine est diminuée 1 fois sur 3 en moyenne et le rapport sérum-albumine/sérum-globuline est inférieur à 1,5 dans la moitié des cas de JUSTIN-BESANÇON [149].

La prothrombine est inférieure à 50 % dans environ un cinquième des cas (7 fois sur 38 [16], 4 fois sur 21 [149]). Dans les observations où elles ont été étudiées, proconvertine et pro-accéléline étaient diminuées, surtout la pro-convertine.

Le cholestérol est augmenté ou diminué, mais le cholestérol estérifié est diminué 13 fois sur 18 pour JUSTIN-BESANÇON [149] et une fois sur 2 pour BENHAMOU [16].

Syndrome inflammatoire.

Les tests de floculation sont plus ou moins perturbés selon les différentes études ; toutefois le test de HANGER (37 fois sur 37 à ++ et +++ [16], le rouge colloïdal (positif à +++ ou plus, 4 fois sur 14 [16]) semblent le plus souvent anormaux. ANDRÉ note 10 malades sur 13 dont tous les tests étaient négatifs [4].

L'électrophorèse montre une augmentation des globulines sériques une fois sur deux en moyenne, les α et les γ -globulines en étant responsables.

Syndrome de cholestase.

Cholémie et cholestase sont augmentées dans la moitié des cas [16]. La cholémie est supérieure à 30 mg %, 28 fois sur 45 [16]. La présence de sels et pigments biliaires dans les urines est notée de manière inconstante par les différents auteurs.

Syndrome de cytolyse.

Les chiffres des transaminases sériques dans les cirrhoses bronzées sont de même ordre que ceux observés dans les cirrhoses éthyliques, c'est-à-dire que l'augmentation des transaminases est modérée et inconstante [25, 87].

EXPLORATION HÉPATIQUE GLOBALE

L'élimination de la B.S.P. est 5 fois nettement perturbée sur 10 cas pour BENHAMOU, alors que STAUFFER constate une absence de rétention de ce produit et que JUSTIN-BESANÇON ne note pas de rétention pathologique sur 5 épreuves pratiquées. L'épreuve au vert d'indocyanine dont l'élimination serait plus lente, même avec une B.S.P. normale, est récente [170] et porte actuellement sur un nombre restreint de cas.

La galactosurie provoquée a été peu étudiée dans cette maladie.

II — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES

CAROLI [51] observe un foie atrophique sur 20 malades, une hépatomégalie nette dans 14 cas et dans 5 autres un foie peu modifié de volume. D'autre part, CACHIN [44] trouve dans 3 cas un foie atrophique (sur 19 malades). Parmi les 20 observations de CAROLI, huit s'accompagnaient de signes d'hypertension portale.

Il existe peu de documents au sujet de la laparoscopie dans cette variété d'hémochromatose. L'aspect nodulaire du foie serait le seul signe différentiel. Mais cet aspect granuleux, irrégulier peut également se voir dans la cirrhose éthylique pigmentée.

L'exploration fonctionnelle hépatique dans les cas rapportés par CAROLI a donné les résultats suivants :

EXPLORATION PARTIELLE

Syndrome hépatoprive :

Baisse des albumines dans 9 cas sur 16.

Le cholestérol total dosé 18 fois est inférieur à 1,50 g. chez 12 malades.

Syndrome inflammatoire :

Huit fois sur 20, deux tests de floculation ou plus, sont perturbés.

A l'électrophorèse, les γ -globulines sont augmentées 14 fois sur 16 malades étudiés et les α -globulines sont augmentées 2 fois et diminuées une fois.

Syndrome de cholostase :

La bilirubinémie est supérieure à 30 mg. par litre, 2 fois sur 18.

EXPLORATION GLOBALE

L'épreuve à la B.S.P. pratiquée 17 fois a montré une rétention anormale dans 15 cas.

III — DANS NOS OBSERVATIONS

A — Hémochromatoses idiopathiques

Un hépatomégalie globale, débordant de deux à quatre travers de doigt le rebord costal, est notée chez 7 de nos malades ; (dans un cas, le volume du foie n'est pas précisé). Le foie est lisse, parfois dur.

Dans trois observations existent des signes évoquant l'hypertension portale : deux ascites dont une accompagnée d'œdèmes des membres inférieurs, une splénomégalie avec anatomiquement des lésions de splénite chronique et de fibrose importante des sinus.

Des troubles douloureux abdominaux sont associés dans 3 observations : douleur paroxystique de l'hypochondre droit revêtant le type de la colique vésiculaire (2 fois), douleur abdominale basse (1 fois). Des troubles digestifs (nausée, flatulence, diarrhée) sont notés 2 fois.

L'exploration fonctionnelle hépatique nous a donné les résultats suivants :

EXPLORATION PARTIELLE

Syndrome hépatoprive

Sérum-albumine	inférieure à 40 g %	dans 4 cas sur 7
Rapport S.A./S.G	inférieur à 1,30	» 3 » » 7
Taux de prothombine	inférieur à 50 %	» 2 » » 7
Cholestérol total	inférieur à 1,5 g %	» 2 » » 2

Syndrome inflammatoire

Les tests de floculation ont été pratiqués chez 7 malades (Gros, Hanger, Mac Lagan, Wunderly, Kunkel et Rouge Colloïdal)

Nombre de tests perturbés	Nombre de cas
0	1
1	3
4	2
5	1

L'électrophorèse pratiquée dans 2 observations, a montré dans les 2 cas une augmentation des γ et des α_2 -globulines.

Syndrome de cholestase

La bilirubine est augmentée 3 fois sur 7 dosages effectués.

Syndrome de cytolyse

Trois dosages des transaminases G.O. et G.P. se sont révélés normaux.

EXPLORATION GLOBALE

La clearance à la B.S.P. est abaissée dans le seul cas étudié.

B — Hémochromatoses chez les éthyliques

L'hépatomégalie est trouvée dans 10 cas, impossible à préciser dans le 11^{me} en raison d'une ascite. Le foie est dur (4 cas), douloureux à la palpation (2 cas) et déborde le rebord costal de 2 à 4 travers de doigt en moyenne.

Des troubles digestifs à type de flatulence, diarrhée, mais aussi des phénomènes douloureux sont associés: douleurs paroxystiques de l'hypochondre droit (1 cas), épigastriques (2 cas) et lombaires (1 cas).

Il existe dans 3 observations des signes d'hypertension portale:

ascite associée à des œdèmes des membres inférieurs (2 fois) dont une fois avec hématurie et méléna; ascite avec circulation collatérale (1 fois).

L'exploration fonctionnelle hépatique nous a donné les résultats suivants:

EXPLORATION PARTIELLE

Syndrome hépatoprive

Sérum-albumine	inférieure à 40 g %	dans 7 cas sur 8
Rapport S.A./S.G.	inférieur à 1,30	» 5 » » 8
Taux de prothombine	inférieur à 60 %	» 5 » » 10

Le cholestérol est diminué dans le seul cas étudié.

Syndrome inflammatoire

Nombre de tests de floculation perturbés	Nombre de cas
0	2
1	3
2	3
3	1
5	2

L'électrophorèse pratiquée dans 5 observations, montre:

α_2 -globulines supérieures à 17 % dans 2 cas,

β -globulines égales à 24 % dans 1 cas,

γ -globulines supérieures à 22 % dans 4 cas.

Syndrome de cholostase

La bilirubine est 4 fois élevée, conjuguée 3 fois, mixte 1 fois.

Syndrome de cytolyse

Les transaminases étudiées 4 fois, sont normales.

EXPLORATION GLOBALE

Une seule galactosurie provoquée a été pratiquée, de type mi-cirrhose, mi-hépatite.

IV — CONCLUSION

L'existence de foie atrophique au cours des hémochromatoses secondaires des alcooliques a, pour CAROLI et ANDRÉ, une valeur diagnostique considérable, puisqu'elle ne s'observe pas dans les hémochromatoses idiopathiques. Mais si l'on rassemble les cas de ces auteurs et ceux de CACHIN, on trouve 4 atrophies hépatiques pour 39 hémochromatoses secondaires, soit environ 1 cas sur 10. D'autre part, si l'on détaille les observations dans lesquelles le diagnostic d'hémochromatose secondaire des alcooliques a été établi par des ponctions-biopsies hépatiques successives, on s'aperçoit qu'il s'agissait toujours de cirrhoses hypertrophiques.

Les signes d'hypertension portale ne possèdent pas à notre avis de valeur diagnostique formelle en faveur d'une hémochromatose secondaire. Nous avons trois observations d'hémochromatose idiopathique avec des symptômes pouvant évoquer cette hypertension; JUSTIN-BESANÇON [149] en a noté dans 6 observations sur 38 chez des malades éthyliques porteurs d'hémochromatose idiopathique.

Au point de vue biologique, les épreuves fonctionnelles hépatiques ne nous ont pas montré de différence significative entre les 2 variétés d'hémochromatose; les γ -globulines augmentées, les albumines diminuées, le cholestérol diminué se retrouvent chez les 2 catégories de malades. Une réserve est à faire pour l'épreuve à la BSP dont nous n'avons pas l'expérience dans cette maladie et qui serait plus souvent anormale dans les hémochromatoses des alcooliques [51].

En résumé, nous ne trouvons pas de différence, ni clinique, ni biologique, entre hémochromatoses idiopathiques et hémochromatoses des éthyliques, au point de vue hépatique.

CHAPITRE TROISIÈME

LE DIABÈTE

1 — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Symptôme inconstant et tardif, le diabète est un élément de la triade classique, qui apparaît en moyenne plus de 3 fois sur 4. SHELDON [233] le trouve dans 82 % des cas sur 236 hémochromatoses, FINCH [102] dans 82 %, HAKVIER [135], sur 60 cas, le rencontre chez les trois quarts de ses malades et JUSTIN-BESANÇON [149] 32 fois sur 38.

Son début, brutal pour BOULIN dans 16 % des cas, est le plus souvent lent et insidieux; il est en général difficile à préciser, mais survient des années après la cirrhose. Quelquefois le diabète marque le début apparent de la maladie: 14 fois sur 16 pour AZERAD [6], dans 38 % des cas de BOULIN [32].

Cliniquement, cet auteur reconnaît au diabète de l'hémochromatose des caractères particuliers:

- insulino-résistant
- sévère avec acido-cétose
- évolutif

A l'opposé, AZERAD, ALTHAUSEN, MARBLE et BAILEY [184] ne lui trouvent pas de symptôme propre.

L'insulino-résistance notée par BOULIN dans 57 % des cas, est rare pour ALTHAUSEN, MARBLE et BAILEY. AZERAD [6] pense que ce diabète n'a pas un comportement particulier vis-à-vis de l'insuline, si ce n'est les doses d'insuline légèrement élevées. BASTENIE et PIRART [11] trouvent une dose moyenne d'insuline supérieure à 40 U. par jour dans les trois quarts des cas. Pour FINCH, le besoin journalier est de 54 U.; pour DARNAUD [68], il est de 60 à 70 U. BASTIDE [12] avait d'ailleurs noté que ce diabète était plus insulino-instable qu'insulino-résistant.

AZERAD estime que la tendance à l'acido-cétose n'est pas plus marquée que dans le diabète simple et que les complications dégénératives sont exceptionnelles. JUSTIN-BESANÇON [149] note que 14 malades sur 32 hémochromatoses idiopathiques ont fait des acido-cétoses sévères avec comas, glycémies instables, nécessitant souvent plus de 80 U. d'insuline par jour. Pour BOULIN, 13 % des cas font des comas acido-cétosiques, 10 % pour BELL.

Les complications dégénératives vasculaires et rénales sont généralement absentes. Pourtant, sur 52 hémochromatoses, dont 22 étaient diabétiques, BECKER et MILLER [14] trouvent 7 fois dans ce groupe de 22 une sclérose glomérulaire diffuse ou nodulaire et des complications artérielles (rétinopathies, infarctus du myocarde); chez les 30 malades non diabétiques, aucune atteinte glomérulaire n'est notée. PIRART [213] étudiant 56 hémochromatoses idiopathiques dont 34 avec diabète estime que l'atteinte artériolaire et capillaire est plus rare dans le diabète simple, et n'observe qu'un seul cas de rétinopathie diabétique (il s'agissait d'un diabète bronzé mal contrôlé datant de 6 ans). L'apparition tardive du diabète et sa courte durée d'évolution au cours de l'hémochromatose expliquent en partie la rareté des complications dégénératives. Mais d'autres facteurs peuvent être invoqués [213]: rareté de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie, de l'obésité...

A côté du diabète constitué, les anomalies biologiques de tolérance au glucose, sans manifestation clinique, c'est-à-dire le **prédiabète**, ont certainement une place. RAMBERT [219] trouve sur 25 hémochromatoses idiopathiques aglycosuriques, 10 hyperglycémies provoquées de type diabétique et 5 de type paradiabétique. Trois de ces malades aux épreuves biologiques perturbées sont devenus diabétiques.

Le pronostic général du diabète dans l'hémochromatose est relativement sombre, la survie étant inférieure à celle des diabétiques, mais ce symptôme ne peut en être tenu pour seul responsable.

La sidérose et la sclérose pancréatiques sont importantes et on leur attribue logiquement le diabète. Il n'y a pourtant pas de relation entre l'importance des lésions anatomiques et la gravité du diabète; manque de corrélation que l'on observe également dans le diabète banal. La part qui revient à la cirrhose, celle des troubles métaboliques et enzymatiques ne sont toutefois pas précisées.

Le traitement nécessite le plus souvent l'insuline (96 % des cas pour BOULIN). Un seul malade sur 18 hémochromatoses idiopathiques de TCHOBROUTSKY [238] a vu son diabète contrôlé par les biguanides seuls. Cet auteur estime que la dose moyenne d'insuline est de 65 U. par jour en dehors des poussées d'acido-cétose. En général, on a recours à l'injection biquotidienne d'insuline ordinaire, mais les insulines-retard ont aussi été employées avec succès. Le traitement de l'hémochromatose a, dans certains cas, une influence favorable sur le diabète. MYERSON [194], KALK [150], VACHON [246], TCHOBROUTSKY [238] ont rapporté de telles améliorations grâce au traitement par saignées répétées. Il semble que la Desferrioxamine modifie également le métabolisme glucidique et que le besoin en insuline diminue [264].

II — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES

CACHIN [44] trouve un seul diabète sur 19 hémochromatoses alcooliques, mais note 6 fois une flèche hyperglycémique élevée. Pour CAROLI, la fréquence du diabète est un peu plus grande: 5 diabétiques sur 20 cas et une hyperglycémie provoquée de type diabétique chez un malade sans hyperglycémie, ni glycosurie; 4 de ces 5 diabètes furent facilement équilibrés par le régime et l'insuline, un seul fut insulino-résistant [51].

III — DANS NOS OBSERVATIONS

A — Hémochromatoses idiopathiques

Dans 4 cas, nous trouvons un diabète. Une hyperglycémie provoquée est de type paradiabétique, et une autre à la limite de la normale. Deux fois, la découverte du diabète est contemporaine de celle de l'hémochromatose; deux fois, il est apparu un an et demi et 2 ans après l'hépatomégalie. Deux malades firent des accidents acido-cétosiques qui nécessitèrent des doses d'insuline d'environ 65 U. par vingt-quatre heures, doses journalières réduites ensuite à 10 et 15 U. Un autre malade fut facilement équilibré par l'insuline, puis le Dolipol.

B — Hémochromatoses chez les éthyliques

Cinq diabètes, une hyperglycémie provoquée de type prédiabétique et une glycosurie intermittente sont retrouvés chez nos malades.

Trois malades diabétiques furent équilibrés par le régime plus le Dolipol; un seul fit des accidents acido-cétosiques au début, ensuite son diabète nécessita 10 U. d'Insuline Mixte Novo et 1 à 2 Dolipol par jour. Le cinquième diabétique de cette série présenta un coma hypoglycémique dès le début du traitement insulinaire; par la suite l'équilibre fut obtenu avec 30 à 45 U. d'Insuline ordinaire par 24 heures.

IV — CONCLUSION

Pas plus dans les formes idiopathiques que dans les hémochromatoses chez les éthyliques, le diabète ne nous est apparu insulino-résistant. Il est plutôt à notre avis insulino-instable, comme l'avaient déjà qualifié GIRARD et PLAUCHU [118].

Ses caractères ne sont pas différents dans les deux variétés d'hémochromatoses, sa fréquence y est sensiblement identique. Le diabète ne peut être un signe diagnostique différentiel entre ces deux formes.

D'autre part, BELL [15] avait signalé l'absence de fer dans le foie chez la moitié des cirrhotiques diabétiques, et HERBUT et TAMACKI [140] ont aussi noté l'association non exceptionnelle de diabète et de cirrhose banale. Cette association diabète+cirrhose n'est donc pas une preuve d'hémochromatose secondaire.

CHAPITRE QUATRIÈME

LES MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES

I — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

L'insuffisance pluriglandulaire au cours des hémochromatoses, décrite dès 1912 par CLAUDE et SOURDEL [60] a fait l'objet de nombreux travaux, surtout à partir de 1932. Si cette atteinte peut toucher la totalité des glandes endocrines, c'est au niveau des gonades qu'elle est la plus marquée.

1°) — Gonades

L'insuffisance gonadique des hémochromatoses est mieux connue chez l'homme que chez la femme, car neuf dixièmes des malades porteurs de cette affection sont des hommes et aussi parce que les cas d'hémochromatoses chez la femme en période d'activité génitale sont rares.

La fréquence de l'atteinte des glandes sexuelles est variable selon les auteurs, allant de 10 % des cas (SHELDON), 20 % (FINCH) à 84 % (ALBEAUX-FERNET) et même 100 % pour MARBLE et BAILEY. GIRARD [118] la note dans 45 % des cas et HARVIER dans 70 %. Cette inégalité est due pour une bonne part aux critères des différents auteurs pour affirmer l'atteinte gonadique.

Cliniquement, les manifestations hypoandriques sont très polymorphes. S'il est rare de rencontrer l'impubérisme de l'adulte jeune [20], par contre l'hypogonadisme de l'adulte mûr est plus fréquent et peut revêtir des aspects différents [114] :

- régression pileuse axillaire et pubienne, la pilosité du pubis tendant vers une disposition féminine,
- diminution de la puissance sexuelle, affaiblissement de la libido,
- troubles morphologiques (adiposité masquant l'atrophie musculaire) et troubles psychiques (modifications caractérielles),
- enfin, atrophie des testicules qui deviennent insensibles au palper. A l'extrême, tous ces signes sont réunis constituant l'« infantilisme régressif ». Mais il existe aussi des hémochromatoses idiopathiques avec intégrité de la fonction sexuelle.

GILBERT-DREYFUS et Coll. [114] ont attiré à nouveau l'attention sur le fait que de nombreux malades avaient eu une puberté, soit tardive, soit incomplète, avec insuffisance pileuse constante et que ces anomalies pubérales s'observaient surtout au cours des hémochromatoses idiopathiques. Récemment, DELBARRE [82, 83] a décrit et placé l'ostéoporose parmi les manifestations d'hypo-andrisme.

Au point de vue biologique, l'abaissement des 17 cétostéroïdes, noté dès 1950 [147], est trouvé par la plupart des auteurs; leur taux est inférieur à 6 mg par 24 heures, 28 fois sur 29 malades masculins pour JUSTIN-BESANÇON [149]; il est 15 fois inférieur à 3 mg et 26 fois compris entre 3 et 6 mg par 24 heures, sur les 56 cas de GUILLON [130]; pour GILBERT-DREYFUS [114], il est inférieur à 6 mg par 24 heures, 19 fois sur 27.

Le taux de F.S.H. est également abaissé: 11 fois sur 16 pour JUSTIN-BESANÇON, 14 fois sur 26 pour GUILLON [130] et 13 fois sur 17 pour GILBERT-DREYFUS [114].

L'abaissement concomitant des 17 cétostéroïdes et de la F.S.H. est en faveur

de l'origine gonadotrophique de l'insuffisance testiculaire. Cette hypothèse a été confirmée par GILBERT-DREYFUS et SAVOIE [113] qui ont obtenu une amélioration avec un traitement gonadotrophinique longtemps poursuivi. DECOURT [80] a obtenu des réponses inconstantes et faibles dans 4 cas, AZERAD des modifications légères sur 4 essais, mais le traitement a été de moins longue durée chez ces deux derniers auteurs. De plus, l'étude **histologique** du testicule, par nécropsie ou par biopsie testiculaire [113], montre une surcharge ferrique presque uniquement localisée au niveau de l'endothélium vasculaire de l'interstitielle et non dans les cellules de Leydig et dans les tubes; par contre, les lésions cellulaires que l'on observe, sont superposables à celles de l'hypogonadisme d'origine hypophysaire [180].

L'atteinte ovarienne a été peu étudiée jusqu'ici; on a observé frigidité, stérilité, chute des poils, aménorrhée, ménopause plus ou moins précoce, ou une activité génitale normale (3 cas ont été récemment décrits) [152, 226, 256].

2°) — Surrénales

Dans les deux tiers des cas pour DE GENNES [107], dans la moitié des cas pour MARBLE et BAILEY [184], les surrénales sont chargées de fer. La sidérose porte sur la cortico-surrénale, essentiellement sur la glomérulée, respectant le plus souvent la médullaire.

Des tableaux de grande insuffisance surrénale ont été parfois rapportés au cours de l'hémochromatose; habituellement, la mélanodermie, l'hypotension, l'asthénie, les douleurs abdominales peuvent évoquer le déficit surrénalien, mais ces signes, placés dans le contexte hémochromatosique, ne sont pas démonstratifs [249].

L'exploration biologique est donc nécessaire: si l'ionogramme n'est perturbé qu'en cas d'insuffisance surrénale aiguë, le taux des 17 céstéroïdes est très abaissé de l'avis de tous les auteurs (inférieur à 5 mg/24 heures chez les deux tiers des sujets) [249]. Leur taux est plus bas que ne le voudrait la seule insuffisance testiculaire [69]. Les 17 OH stéroïdes sont également diminués, mais leur baisse est moins importante et moins souvent rencontrée que celle des 17 céstéroïdes: DE GENNES et GUILLON notent 9 fois sur 24, les 17 OH stéroïdes inférieurs à 3 mg/24 heures. JUSTIN-BESANÇON [149] les trouve 19 fois compris entre 0,83 et 2,84 mg, sur 21 dosages. La surrénale seule est responsable de la diminution des 17 OH stéroïdes.

Le test à l'ACTH a été fréquemment pratiqué. FINCH [102] sur 10 cas étudiés note 10 réponses normales. DECOURT [80], sur 10 cas aussi, obtient des réponses franches, l'élévation des 17 céstéroïdes étant plus discrète que celle des 17 OH stéroïdes. JUSTIN-BESANÇON [149] signale des réponses plus faibles et plus lentes que la normale. Enfin, DE GENNES et GUILLON obtiennent 5 réponses nulles sur 19.

Il persiste donc en général une fonction corticale et l'atteinte surrénale, presque constante mais variable au cours de l'hémochromatose idiopathique, est plus fonctionnelle qu'organique.

3°) — Thyroïde

La sidérose de l'épithélium vésiculaire du corps thyroïde est fréquente, l'atrophie et la sclérose au niveau de cette glande sont plus rares. Des observations d'hémochromatose avec Basedow [3, 1, 261], avec myxœdème [40, 179] ont été rapportés, mais il s'agit de cas isolés. Le plus souvent, la fonction thyroïdienne est cliniquement normale. L'infiltration cutanée, la somnolence, le retard d'idéation, la frilosité sont rarement notés dans les observations; les troubles de la pilosité semblent plus en rapport avec l'insuffisance gonadique ou la cirrhose qu'avec la thyroïde.

BOUJIN [32] trouve le métabolisme basal diminué dans 9 % des cas, augmenté dans 30 %. Toutefois, la diminution est plus souvent rapportée [106, 121], diminution faible, de l'ordre de moins 20 à moins 30 %. Le cholestérol est généralement normal, le dosage d'iode protidique aussi. La fixation d'iode radio-

actif par la thyroïde est variable, mais porte sur un nombre limité de cas. Toutefois, lorsqu'elle est basse, DE GENNES [111] et JUSTIN-BESANÇON [149] ont noté qu'elle se relevait sous l'influence de la T.S.H., ce qui serait en faveur de l'origine hypophysaire de cette insuffisance thyroïdienne relative.

4°) — Hypophyse

La sidérose antéhypophysaire est fréquente, la post-hypophyse est par contre généralement épargnée. Des lésions cellulaires graves peuvent être observées au niveau de cette glande.

Les observations d'hémochromatose avec hyperpituitarisme sont des curiosités [239, 49].

La clinique très évocatrice d'hypopituitarisme, quand un hypogonadisme franc existe, n'est pas toujours aussi suggestive et le plus souvent l'atteinte hypophysaire est fruste et dissociée: hypogonadisme plus fréquent, hypocorticisme et hypothyroïdie plus rares, moindres.

Le dosage des stimulines, plus spécialement le dosage de F.S.H. a été pratiqué; il est le plus souvent bas, mais non constamment.

Le test à l'ACTH montre qu'une réponse biologique existe, mais il faut tenir compte d'une altération possible du cortex surrénal.

Le test à la métopyrone met en évidence l'existence d'un déficit hypophysaire, au moins dans le secteur hypophyso-surrénalien [111]. Utilisé récemment [187], ce test permet l'exploration de la sécrétion d'ACTH. MATHIEU DE FOSSEY [187], sur 4 hémochromatoses avec atteinte poly-endocrinienne, note 4 réponses faibles. JUSTIN-BESANÇON [149] chez 4 malades trouve des réponses inférieures à la normale. La réserve hypophysaire d'ACTH dans l'hémochromatose est souvent diminuée.

DE GENNES a noté une différence entre les hémochromatoses et les cirrhoses alcooliques: dans la majorité des cas de cirrhose, la réponse au test au S.U. 4885 est normale, la fonction hypophysaire est intacte. Dans les cirrhoses éthyliques, on a donc affaire à une juxtaposition des différentes insuffisances glandulaires [111].

Dans l'hémochromatose, l'insuffisance antéhypophysaire existe, mais elle est souvent incomplète et dissociée, chaque glande endocrine pouvant être touchée pour son propre compte.

5°) — Parathyroïdes

Bien que la sidérose de ces glandes soit importante, l'atteinte clinique est inapparente. L'ostéoporose relève de l'insuffisance gonadique.

II — AU COURS DES HÉMOCROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES

L'atteinte endocrinienne au cours de cette variété d'hémochromatose a été moins souvent publiée et moins bien étudiée que chez les malades porteurs d'hémochromatoses idiopathiques.

Pour CACHIN [44], « le syndrome endocrinien n'excède pas ce qu'il est habituel d'observer au cours des cirrhoses banales ». Sur 19 malades, cet auteur trouve 2 diminutions importantes des 17 cétostéroïdes et un syndrome d'hypogonadisme chez un homme de 32 ans.

CAROLI [51], sur 16 malades masculins, trouve 10 fois une anomalie de la pilosité (diminution des poils axillaires et pubiens; disposition féminine des poils pubiens) et 4 fois une atrophie testiculaire. Le dosage des 17 cétostéroïdes pratiqué 15 fois est 2 fois normal et 13 fois diminué.

III — DANS NOS OBSERVATIONS

A — Hémochromatoses idiopathiques

1°) — L'atteinte gonadique (associée à une asthénie importante) a été

chez un malade, le signe révélateur de l'affection. Dans 6 observations, nous trouvons, à des degrés divers, une atteinte sexuelle: diminution ou perte de la libido (3 cas); impuissance sexuelle totale (2 cas); hypotrophie testiculaire (1 cas); troubles de la pilosité particulièrement nets dans 2 cas. Chez 3 malades sur 6 étudiés, le taux des 17 cétostéroïdes est inférieur à 7 mg par 24 heures.

2°) — Surrénales:

L'asthénie et l'hypotension sont trouvées dans 3 cas; nous avons dit ce qu'il fallait en penser. Les 17 cétostéroïdes sont abaissés 3 fois sur 6 et les 17 OH stéroïdes sont très diminués 2 fois (1,4 et 2,8 mg/24 heures): dans un cas, l'élimination des 17 OH stéroïdes après ACTH était multipliée par 4 le deuxième jour; dans l'autre, elle était multipliée par 2,7 le premier jour et par 5 le deuxième jour.

3°) — Thyroïde

Quatre fois mesuré, le métabolisme de base est sensiblement normal (une fois à + 20 %, puis à — 24 %, avec atteinte anatomique de la glande).

4°) — Hypophyse

Les gonadostimulines urinaires dosées une fois étaient normales.

B — Hémochromatoses chez les alcooliques

1°) — L'atteinte gonadique est notée 5 fois: anomalie de la pilosité pubienne (3 fois), chute des poils axillaires (1 fois); diminution (2 fois) et perte de la libido (1 fois).

Quatre fois sur 7 malades étudiés, les 17 cétostéroïdes sont inférieurs à 7 mg par 24 heures. Une étude chromatographique de ces 17 cétostéroïdes a été pratiquée une fois, montrant une forte diminution de toutes les fractions, plus particulièrement marquée sur les fractions androgènes et l'analyse concluait: « ... serait un chromatogramme normal pour un enfant impubère ».

2°) — Surrénales

Asthénie et hypotension sont trouvées 3 fois. Les 17 OH stéroïdes dosés 7 fois sont inférieurs à 5 mg/24 heures 3 fois (4,3 mg, 0,76 mg et 1,1 mg par 24 heures); dans ces deux derniers cas, le taux des 17 cétostéroïdes est parallèlement très diminué (1 et 4 mg par 24 heures). Le test de THORN donnait une élimination nettement augmentée des 17 OH stéroïdes, signant l'atteinte surrénale fonctionnelle.

3°) — Thyroïde

Le métabolisme basal a été mesuré chez 2 malades; il est normal dans ces 2 cas.

4°) — Hypophyse

Un dosage des gonadostimulines urinaires a été pratiqué; il s'est révélé normal.

IV — CONCLUSION

Les signes endocriniens existent dans les deux variétés d'hémochromatose; contrairement à l'opinion émise par ANDRÉ [4], nous ne pensons pas que l'atteinte endocrinienne soit exceptionnelle dans les hémochromatoses chez les éthyliques, puisqu'environ la moitié de nos malades en sont atteints. Son absence n'est donc pas un signe en faveur d'une hémochromatose secondaire, d'autant moins qu'il existe des hémochromatoses idiopathiques sans syndrome endocrinien. D'autre part, un tel syndrome dans lequel l'élément dominant est l'insuffisance sexuelle, peut se rencontrer au cours des cirrhoses éthyliques [40 a] et ne présente donc pas un intérêt majeur dans le diagnostic d'hémochromatose. Toutefois, des signes endocriniens importants et précoces seraient un argument en faveur de l'origine idiopathique de la maladie, notamment les troubles pubertaires.

CHAPITRE CINQUIÈME

LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES

I — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Les premières observations d'atteinte cardiaque au cours des hémochromatoses ont été publiées en 1888 par BRAULT et GAILLARD et en 1895 par DU-TOURNIER dans sa thèse. La même année, il faut signaler les « travaux anatomiques jamais démentis » de LETULLE. Mais ce n'est qu'en 1932 que BFZANÇON, DE GENNES, DELARUE, OUMANSKY donnent une conception d'ensemble des cardiopathies pigmentaires, les travaux parus antérieurement étant fragmentaires.

La fréquence des manifestations cardiaques dans les cirrhoses pigmentaires varie selon le critère que l'on adopte :

Si l'on considère l'insuffisance cardiaque comme cause de la mort, on obtient un pourcentage de

- 8 % pour BOULIN [32]
- 22 % pour MARBLE et BAILEY [184]
- 24 % pour HARVIER [136]

Si l'on considère les anomalies électrocardiographiques, on note une atteinte dans

- 66 % des cas pour HARVIER
- 77 % des cas pour BOULIN

L'asystolie est présente chez

- 16 % des malades de HARVIER
- 17 % des malades de BOULIN

Enfin, la surcharge pigmentaire des fibres cardiaques est constante [69].

Au point de vue clinique, le début des manifestations cardiaques est variable. Il peut être insidieux, marqué par de la dyspnée, de la cyanose, des palpitations, des œdèmes fugitifs, ou brusque après une crise angineuse d'effort. Toutefois l'insuffisance cardiaque survient chez l'adulte relativement jeune, de 33 à 49 ans pour HARVIER [136] ; dans 2 observations de cet auteur, les accidents cardiaques ont révélé la cirrhose pigmentaire.

L'asthénie et l'augmentation de la pigmentation accompagnent ou précèdent presque toujours l'installation de cette insuffisance cardiaque [136].

L'évolution est en général rapide et la période d'état est atteinte en quelques semaines. Les signes œdémateux prédominent à cette période qui possède peu de caractères cliniques propres ; œdème, ascite, pleurésie ; assourdissement des bruits du cœur, tachycardie, galop ; cardiomégalie, hépatomégalie ; dyspnée, cyanose. Malgré le traitement, l'insuffisance cardiaque est en général irréductible et aboutit à la mort en quelques semaines à quelques mois.

« En dehors des cas indiscutables d'insuffisance cardiaque, il faut être très prudent avant d'attribuer à l'appareil cardio-vasculaire, la responsabilité d'une série de symptômes observés au cours de l'hémochromatose » [69]. Il en est ainsi de l'hypotension artérielle (insuffisance surrénale associée), des douleurs précordiales (qui peuvent être une irradiation des crises douloureuses abdominales [50, 69]), des œdèmes (surtout s'il existe une intoxication éthylique sur-

ajoutée). De plus, il peut exister des facteurs étiologiques associés (cardiopathies congénitales, rhumatismales, hypertension artérielle, athérome).

L'électrocardiogramme prend toute sa valeur quand l'insuffisance cardiaque n'est pas manifeste.

L'onde P n'est pratiquement pas modifiée.

Il existe peu de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire: JOLIFF [146] notait 11 blocs auriculo-ventriculaires incomplets et 9 blocs auriculo-ventriculaires complets dans la littérature française et étrangère en 1956.

Q T (systole électrique) n'est jamais modifiée [252].

Le complexe Q R S, de durée et d'axe généralement normaux, présente un bas voltage dans moins de la moitié des cas.

Les anomalies de l'onde T sont les plus fréquentes (2 cas sur 3 pour WAREMBOURG [252], 47 fois sur 62 pour HARVIER [136]. On observe le plus souvent un aspect iso-électrique (D1, V5, V6) ou diphasique ou une inversion franche (D2, D3), mais jamais d'onde Q S comme dans les coronarites, même avec un T ischémique [252].

Enfin, les modifications de S T sont rares.

Ces altérations électrocardiographiques ont, en général, tendance à s'aggraver surtout en ce qui concerne l'onde T.

Des explorations hémodynamiques n'ont montré que 2 fois des courbes et des chiffres voisins de ceux de la péricardite constrictive [59, 100], mettant ainsi en évidence la possibilité de tableaux d'« adiaстolie d'origine myocardique » de diagnostic difficile [251].

Anatomiquement, le cœur est flasque; à la coupe le myocarde est de teinte rouille. Il existe des altérations du tissu conjonctif et de la fibre musculaire cardiaque avec surcharge pigmentaire au niveau du conjonctif et des fibres myocardiques. Mais il n'y a pas de parallélisme entre les lésions cliniques et la surcharge pigmentaire.

Les explications physiopathologiques des lésions cardiaques au cours de l'hémochromatose idiopathique sont au nombre de trois:

- Les troubles endocriniens et hépatiques sont les facteurs étiologiques prédominants de la défaillance cardiaque — « Myocardie pigmentaire » — (BEZANÇON, DE GENNES, ROYER DE VERICOURT).
- La pigmentation et la sclérose hépatiques, pancréatiques, endocriniennes et cardiaques relèvent du même processus — « Myocardite pigmentaire » — (FROMENT et LEVRAT (Thèse de LORAS), BOTHWELL, LEWIS, SWAN).
- Un trouble du métabolisme cellulaire engendre l'insuffisance cardiaque « Pigments chromolipoidiques » (HARVIER).

II — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES

On ne possède pratiquement pas de document pour cette forme d'hémochromatose. Sur 20 cas, CAROLI [51] ne signale que 2 anomalies électrocardiographiques (microvoltage).

III — DANS NOS OBSERVATIONS

A — Hémochromatoses idiopathiques

Deux malades ont présenté une insuffisance cardiaque:

— Dans une observation (n° 2), l'asystolie est survenue chez un homme de 57 ans, 2 ans avant que le diagnostic d'hémochromatose ne soit posé. (La ponction-biopsie hépatique avait été pratiquée en raison d'une pigmentation cutanée et de la dureté du foie, dureté qui étonnait pour un foie supposé car-

diague). Dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, épanchement pleural dominaient le tableau clinique; l'électrocardiogramme montrait un microvoltage, une onde T négative en D2, V4, V5, V6. Le malade guérit par le traitement toni-cardiaque, mais fit une rechute deux ans plus tard.

Il n'existait aucun symptôme endocrinien cliniquement décelable, les seules modifications étant d'ordre biologique (17 OH stéroïdes très diminués et hyperglycémie provoquée limite). Dans ce cas, l'atteinte cardiaque n'était pas associée à une atteinte endocrinienne clinique, fait déjà noté par GIRARD et PLAUCHU. De plus, l'évolution n'est pas habituelle puisque ce malade a présenté une rechute deux ans après les premières manifestations d'asystolie.

— L'observation n° 1 est bien différente: un homme de 43 ans, 4 ans après l'affirmation du diagnostic d'hémochromatose fait une insuffisance cardiaque grave avec dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, épanchement pleural et ascite, galop, gros cœur radiologique. L'évolution immédiate est rapidement favorable par le traitement toni-cardiaque; mais un an plus tard, une nouvelle décompensation cardiaque, cette fois peu influencée par le traitement, conduit le malade à la mort.

Les signes cliniques et biologiques d'insuffisance surrénale, le métabolisme de base à — 24 %, une atteinte gonadique nette (qui fut en effet un des premiers signes de la maladie) accompagnent l'asystolie, réalisant un syndrome hépato-endocrino-myocardique. L'autopsie, montrant des lésions dégénératives importantes des fibres musculaires cardiaques avec pigmentation hémossidérinique affirme la nature pigmentaire de cette myocardite.

L'électrocardiogramme pratiqué chez 3 autres malades a montré:

Anomalies E.C.G.	Nombre de cas
Microvoltage de l'onde rapide	1
Extrasystoles auriculaires	1
Aplatissement de l'onde T	1

B — Hémochromatoses chez les éthyliques

Nous possédons deux observations d'atteinte cardiaque dans cette variété d'hémochromatose:

— Apparition d'un gros cœur arythmique, chez un homme de 51 ans, dont l'hémochromatose avait été diagnostiquée un an auparavant.

— Gros cœur chez un malade de 42 ans, sans étiologie évidente, avec modifications électrocardiographiques (bloc de branche droit incomplet et inversions de T dans les dérivations précordiales).

Un malade a présenté un infarctus du myocarde, mais il s'agissait d'un ancien spécifique, porteur d'une aortite.

Un tracé électrocardiographique a été pratiqué chez 7 autres malades:

E.C.G. normal	3	
Microvoltage de l'onde rapide	3	
Aplatissement de T	2	
Axe droit avec hypertrophie auriculaire droite	1	(malade présentant une insuffisance respiratoire)

IV — CONCLUSION

L'atteinte cardiaque au cours des hémochromatoses idiopathiques et au cours des hémochromatoses chez les éthyliques nous semble à peu près aussi fréquente et ne peut valablement différencier ces deux formes, surtout chez l'adulte au voisinage de la cinquantaine, où d'autres facteurs étiologiques peuvent être associés. Par contre, l'insuffisance cardiaque du sujet jeune est en faveur d'une hémochromatose idiopathique.

DEUXIÈME PARTIE

LE MÉTABOLISME DU FER
ET SES TROUBLES
DANS LES
HÉMOCHROMATOSES

CHAPITRE PREMIER

MÉTABOLISME NORMAL DU FER

Ce métabolisme est dominé par un fait capital : à l'inverse des autres métaux, le fer, une fois absorbé, n'est pratiquement plus éliminé. L'organisme en contient environ 5 grammes qui sont incorporés dans deux types de composés : les composés à fer héminique (hémoglobine, myoglobine, cytochromes, peroxydases, catalases), les composés à fer non héminique, plus disparates (fer sérique, fer tissulaire).

Le fer provient des aliments. Un régime normal en contient 10 à 30 fois plus que n'en réclame l'absorption journalière qui est d'environ 1 mg par jour. Cette absorption se fait au niveau de la partie haute du tube digestif (duodénum et partie initiale du jéjunum) mais pour être absorbé, le fer minéral doit être ionisé et ferreux. Après sa pénétration dans les cellules de la muqueuse digestive, il commence son cycle dans l'organisme : il s'unit à une protéine spécifique l'apoferritine pour former la ferritine intracellulaire ; celle-ci cède son fer au plasma où il se fixe sur une β 1-globuline spécifique, la sidérophiline ou transferrine. C'est ce complexe fer-sidérophiline que l'on dose sous le nom de fer sérique.

Ensuite, le fer va être mis en réserve, surtout dans le foie, la rate, la moelle osseuse. Ce stockage se fait sous 2 aspects :

- la ferritine, forme normale de réserve, surtout abondante dans le foie et la rate, pigment brun contenant 23 % de fer, capable de se décomposer selon les besoins martiaux de l'organisme.

- l'hémosidérine, existant normalement à l'état de traces, pigment ocre contenant 35 % de fer, décelable par les réactions de PERLS et TURNBULL, dont le taux augmente dans les tissus quand la surcharge en fer devient abondante, quelles que soient la provenance et la voie d'introduction du fer, et qui résulterait d'une transformation directe de la ferritine dans les cellules parenchymateuses [235].

L'excrétion normale du fer est minime ; chez l'adulte elle est inférieure à 1 mg par jour. Elle se fait par les urines, les fèces, la sueur, les phanères. Chez la femme, l'excrétion au cours des règles est importante (environ 30 mg par mois) ; la femme adulte a donc des besoins en fer supérieurs à ceux de l'homme. Toutefois, des études récentes [65, 259] ont montré que dans les maladies du stockage du fer, les macrophages tissulaires des villosités intestinales et les cellules glandulaires épithéliales de l'intestin servent à l'excrétion du fer ; la capacité d'excrétion de ce mécanisme serait d'environ 5 mg par jour et la sidérose des tissus parenchymateux se développerait quand le taux d'introduction du fer dans le corps serait supérieur à cette capacité.

Le fer ainsi absorbé, puis stocké, est utilisé pour l'élaboration d'enzymes, de catalyseurs, de pigments (myoglobine et surtout hémoglobine).

CHAPITRE DEUXIÈME

DÉTECTION DES TROUBLES DU MÉTABOLISME DU FER DANS LES HÉMOCHROMATOSES

Dans ces affections, les troubles du métabolisme martial entraînent une accumulation de ce métal dans les différents organes. Dans le foie, par exemple, on a pu observer des surcharges de 20 à 50 grammes alors que le fer tissulaire, stocké dans le foie, la rate et la moelle osseuse, représente environ 1 gramme au total chez l'adulte normal.

Nous disposons au point de vue biologique de plusieurs examens capables de nous révéler les altérations de ce métabolisme au cours des hémochromatoses. (Nous étudierons les surcharges tissulaires dans le chapitre anatomo-pathologique).

1 — Sidérémie

Le fer sérique, dosé selon la méthode à l'orthophénantroline, est en règle nettement augmenté dans l'hémochromatose. C'est la perturbation biologique la plus anciennement connue et la plus facile à rechercher; mais certaines précautions et une grande rigueur de manipulations sont nécessaires, car les quantités que l'on doit déterminer sont de l'ordre du millièème de milligramme.

On peut considérer que la limite supérieure normale de la sidérémie est de 190 γ % chez l'homme, 180 γ % chez la femme et d'environ 160 γ % chez l'enfant, ces taux limites pouvant d'ailleurs subir des variations dont nous parlerons plus loin.

2 — Coefficient de saturation de la sidérophiline

Nous avons dit que le fer sérique est lié à une β 1-globuline; la sidérophiline est normalement saturée au tiers de ses possibilités. In vitro, on peut saturer cette protéine et lui faire fixer 300 à 400 γ de fer pour 100 cc de plasma. On a ainsi défini plusieurs constantes:

— la capacité latente de fixation est la quantité de fer que peut fixer un sérum donné en plus de ce qu'il contient déjà.

— la capacité totale de fixation est la somme capacité latente plus fer sérique.

fer sérique

— le rapport $\frac{\text{fer sérique}}{\text{capacité totale de fixation}}$, appelé coefficient ou taux de saturation de la sidérophiline, normalement voisin de 0,35 - 0,40.

Dans l'hémochromatose, le numérateur de ce rapport est généralement augmenté, le dénominateur un peu diminué par abaissement de la sidérophiline; le rapport est donc augmenté.

L'élévation du coefficient de saturation est le test le plus fidèle de l'hémochromatose; il est exceptionnel qu'elle soit absente [92].

3 — Dans nos observations, les troubles du métabolisme du fer ont été explorés uniquement par la sidérémie et le coefficient de saturation in vitro de la sidérophiline. Toutefois, nous voudrions rappeler très brièvement les autres examens que nous n'avons pu pratiquer pour des raisons techniques.

L'étude de l'absorption, temps capital, car c'est elle qui règle le métabolisme martial, l'excrétion étant pratiquement nulle:

— l'hypersidérémie provoquée per os donne dans l'hémochromatose idiopathique une courbe plate, alors que cette courbe monte jusqu'à 300 γ à la quatrième heure chez le sujet normal.

— l'hypersidérémie provoquée par voie intraveineuse montre dans l'hémochromatose une légère augmentation du fer sérique de départ et une chute brusque, témoin de la captation tissulaire du fer.

— l'absorption du fer radio-actif met en évidence dans la majorité des hémochromatoses, une augmentation de l'absorption de l'ordre de 20 à 45 % [216] alors que chez le sujet normal celle-ci varie entre 1,5 et 4,5 %.

L'étude de l'élimination spontanée urinaire du fer, soit par la recherche des granules d'hémosidérine dans les cellules du sédiment urinaire (technique de ROUS, 1918), soit par le dosage du fer urinaire, est de peu d'intérêt dans le diagnostic de la maladie.

Par contre, la sidérurie provoquée présente une grande valeur. Si l'élimination urinaire spontanée est très faible chez l'adulte normal, GIRARD et Coll. [119] et WARTER et WEILL [254] ont montré que la sidérurie provoquée par perfusion d'E.D.T.A. calcique est très nettement augmentée dans les hémochromatoses idiopathiques, alors que dans les cirrhoses banales ces variations sont minimes.

Cette épreuve est encore plus intéressante depuis que l'on dispose de la desferrioxamine: une injection intramusculaire de 400 mg de ce produit, donne une élimination urinaire d'environ 1 mg par 24 heures chez l'adulte normal et d'au moins 15 mg dans l'hémochromatose [92].

Le radiofer permet de connaître, en plus de l'absorption digestive, **l'utilisation du fer** dans l'hémochromatose:

- le temps de renouvellement plasmatique est normal ou un peu ralenti.
- la quantité de fer plasmatique renouvelée chaque jour est augmentée: 56 mg au lieu de 32 mg [29]; 50 mg au lieu de 30 [92],
- enfin, le fer semble détourné de la synthèse de l'hémoglobine au profit du stockage [7, 102], alors que dans la cirrhose éthylique compensée existe aussi une accélération des échanges entre fer plasmatique et fer médullaire, mais à destinée globulaire, sans constitution précoce d'un stock tissulaire [7].

CHAPITRE TROISIÈME

LES ANOMALIES MÉTABOLIQUES DU FER

I — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Sur 86 cirrhoses bronzées, DREYFUS et SHAPIRA [92] trouvent dans 80 % des cas environ une sidérémie franchement élevée. ANDRÉ [4] note 10 fois des chiffres supérieurs ou égaux à 200 γ , sur 13 hémochromatoses idiopathiques, et JUSTIN-BESANÇON [149], 33 fois sur 35. ALTHAUSEN [3] observe 18 fois sur 23 des chiffres dépassant la normale de 80 %. La proportion des cas où existe une hypersidérémie franche est de 85 à 88 % pour FINCH, HEILMEYER, mais ces auteurs considèrent comme pathologiques des taux supérieurs à 150 γ .

Le taux de saturation de la sidérophiline est 16 fois égal à 1 et 8 fois compris entre 0,75 et 0,80 pour FINCH [102] sur 24 malades étudiés. JUSTIN-BESANÇON, sur 19 cas, constate 7 taux situés entre 0,66 et 0,90 et 12 égaux à 1.

II — AU COURS DES HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES

Pour CAROLI [51], la sidérémie a été 11 fois supérieure à 200 γ , sur 20 cas; pour CACHIN [44] 10 fois sur 16. Chez ces 16 malades, 6 fois le coefficient de saturation de la sidérophiline était égal à 1, 9 fois compris entre 0,7 et 1, 1 fois égal à 0,52, alors que CAROLI [51] le trouve (sur 16 cas), 11 fois égal à 1 et 5 fois supérieur à 0,70.

III — DANS NOS OBSERVATIONS

A — Hémochromatoses idiopathiques

La sidérémie a été mesurée dans toutes les observations; elle est supérieure à 200 γ d'une manière constante dans 3 cas, de façon épisodique dans 2 cas.

Le coefficient de saturation de la sidérophiline a été mesuré 7 fois; il est égal ou supérieur à 0,6 dans 2 cas.

B — Hémochromatoses chez les éthyliques

Quatre fois sur 11, la sidérémie est supérieure à 200 γ , de façon presque constante; elle est comprise entre 160 et 200 γ dans 3 cas.

Le coefficient de saturation de la sidérophiline, mesuré 9 fois, est:

- 1 fois égal à 1
- 2 fois supérieur à 0,6 et
- 1 fois égal à 0,59.

IV — CONCLUSION

Bien que l'hypersidérémie semble plus fréquente au cours des hémochro-

matoses idiopathiques que dans les hémochromatoses chez les éthyliques, un certain nombre de cas dans ces deux variétés ne comportent pas d'augmentation importante du fer sérique.

On sait que la sidérémie peut subir des variations chez un sujet normal comme chez un sujet hémochromatosique; certains facteurs, la plupart des infections en particulier, sont capables de la diminuer. A l'inverse on peut rencontrer dans certaines maladies, et dans les cirrhoses éthyliques banales en particulier, une sidérémie voisine de 200 γ [139, 254]. BASTIDE rapporte sur 13 cirrhoses éthyliques banales avec confirmation histologique, 7 taux de fer sérique supérieurs à 195 γ [12].

L'hypersidérémie est donc un signe en faveur de l'hémochromatose mais une sidérémie normale n'élimine pas ce diagnostic [254].

Force est donc de recourir à des examens plus spécifiques, dont le plus important est le coefficient de saturation de la sidérophiline. Ce coefficient peut être augmenté dans certains états pathologiques (hépatites, hémolyses), mais il n'est jamais aussi élevé que dans l'hémochromatose (sauf dans les hémosidéroses secondaires) [92].

Il n'existe pas de différence entre hémochromatose idiopathique et hémochromatose chez les éthyliques, en ce qui concerne le taux du fer sérique et le taux de saturation de la sidérophiline. Ce serait en effet rejeter toute la base physiopathologique de la maladie. Tout au plus peut-on remarquer que l'hypersidérémie est moins fréquemment rencontrée au cours des hémochromatoses chez les éthyliques, ce fait pouvant s'expliquer par la diminution plus importante du taux de sidérophiline, en rapport avec le déficit hépatique.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE
ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A l'état normal, le foie est le tissu le plus riche en fer et toute hypersidérose s'accompagne en premier lieu d'une hépatosidérose. « Aussi, l'examen histologique d'un fragment de parenchyme hépatique recueilli par ponction-biopsie, constitue-t-il la façon la plus sûre d'établir le diagnostic d'hémochromatose » [189].

La pénétration de l'aiguille dans le foie donne une impression de dureté et un crissement particulier qu'aucune autre variété de cirrhose ne procure [189]. Le fragment hépatique prélevé a une couleur rouille, rouge-acajou, caractéristique.

Pour plus de clarté, nous diviserons cette étude anatomo-pathologique en deux parties: nous résumerons d'abord les opinions émises par les différents auteurs, puis nous exposerons les constatations que nous avons pu faire dans nos observations.

I — DANS LA LITTÉRATURE

Pour affirmer le diagnostic d'hémochromatose, il est nécessaire que la surcharge métallique du parenchyme hépatique soit associée à une sclérose présentant aussi une imprégnation ferrugineuse. Ainsi, grâce aux renseignements donnés par l'examen anatomo-pathologique, les caractères histologiques de chaque variété d'hémochromatose ont été précisés; mais il faut bien dire qu'à l'usage, certains de ces critères se sont révélés trop rigides.

- Selon la localisation de la pigmentation hépatique, CAZAL et MIROUZE [53] ont distingué deux variétés d'hépatosidérose:

- une hépatosidérose à prédominance mésenchymateuse, dans laquelle la sidérine est surtout abondante dans les cellules de Kupffer et dans les macrophages mobiles sinusoidaux et périportaux, les cellules hépatiques ne contenant qu'une pigmentation faible et inconstante; cette localisation initialement mésenchymateuse s'observe dans les hémochromatoses transfusionnelles.
- une hépatosidérose à prédominance parenchymateuse, dans laquelle la sidérine est surtout abondante dans les cellules hépatiques, alors que les cellules de Kupffer en renferment moins; cette hépatosidérose primitivement parenchymateuse, accessoirement mésenchymateuse, se rencontre, entre autres, dans les deux variétés d'hémochromatoses qui nous intéressent ici, hémochromatoses idiopathiques et hémochromatoses secondaires chez les éthyliques.

La localisation de la surcharge ferrique, hépatocytaire plus que kupfférienne, est donc identique et ne constitue pas un signe différentiel entre ces deux formes de cirrhoses bronzées. De nombreux auteurs ont fait cette constatation; tout récemment CAROLI [51] l'a notée, précisant que les hépatocytes les plus pigmentés étaient ceux situés au voisinage de la sclérose.

- CAZAL et MIROUZE, CACHERA et DARNIS, WYATT ont analysé la cytologie de la glande hépatique, abstraction faite de la sidérose et de la cirrhose. Ainsi, plusieurs variétés de sidérose hépatique ont été séparées [53]:

- « La sidérose hépatique compliquée » soit d'un carcinome, soit d'une maladie amyloïde, soit d'une hépatite, qui est hors de notre sujet.
- « La sidérose hépatique isolée », dans laquelle il n'existe aucune altération cytologique, parenchymateuse ou mésenchymateuse (en dehors de la pigmentation cellulaire); la cirrhose découpe des îlots de cellules

qui conservent leurs caractères histologiques propres. Cette hépatosidérose isolée s'observerait dans les hémochromatoses idiopathiques et transfusionnelles.

- « La sidérose hépatique accompagnée », c'est-à-dire une sidérose hépatique avec anomalies cytologiques qui s'observerait notamment dans les hémochromatoses secondaires à une cirrhose éthylique. Ces altérations cellulaires hépatiques ne seraient régressives avec aucune thérapeutique et consisteraient suivant le cas, « en anisocytose, anisocaryose, stéatose parcellaire à fines ou à grosses vacuoles, ballonnisation ou homogénéisation des cellules hépatiques, surcharge biliaire, installation de nodules inflammatoires lymphocytaires, histiocytaires ou plasmocytaires » [53].

En ce qui concerne la travée hépatocytaire, CAROLI [51] n'a pas constaté plus de signes de dégénérescence dans les hémochromatoses alcooliques que dans les hémochromatoses non alcooliques; de même, toujours pour cet auteur, les anomalies kupffériennes sont égales dans les deux formes de cirrhose; enfin, la surcharge graisseuse peut se voir dans les hémochromatoses constitutionnelles, surtout dans les formes avec diabète grave.

JUSTIN-BESANÇON [149] a rapporté l'observation de 3 malades porteurs d'hémochromatoses idiopathiques et indemnes d'alcoolisme, chez lesquels des infiltrats inflammatoires denses ont été notés sur les prélèvements hépatiques. De même, CAROLI [51] pense que la présence et l'abondance des infiltrats inflammatoires ne constitue pas un signe différentiel valable entre hémochromatose idiopathique et éthylique, et que la ponction-biopsie hépatique seule ne fournit aucun signe différentiel formel entre ces 2 variétés d'hémochromatoses. Pour cet auteur, la distinction ne peut se faire que par micro-angioradiographie [58]; « cette méthode montre que les hémochromatoses vraies ne sont pas des cirrhoses au sens strict du mot, car il n'y a pas le remaniement vasculaire qui caractérise la transformation cirrhotique du foie, mais seulement un étirement du système vasculaire par hypertrophie de surcharge et fibrose de la glande ». La métamorphose cirrhotique du foie, propre aux hémochromatoses alcooliques, ne peut pas être affirmée sur les fragments hépatiques prélevés par ponction-biopsie, fragments trop exigus pour juger du remaniement vasculaire [51].

II — DANS NOS OBSERVATIONS

Les prélèvements que nous avons effectués, ont été confiés au Laboratoire d'anatomie pathologique du Professeur CABANNE. Ils furent tous fixés dans le liquide de BOUIN et colorés par l'hémalumphloxine-safran, puis par la technique au bleu de Prusse pour mise en évidence des pigments hémossidériniques.

Le diagnostic d'hémochromatose ne fut retenu que lorsque sur une même lame, étaient rencontrés les deux types de lésions suivantes intimement associées :

- tout d'abord une infiltration hémossidérinique majeure portant à la fois sur les hépatocytes, les cellules de Kupffer, les éléments épithéliaux du revêtement des canalicules biliaires et l'interstice des travées conjonctives. Les hémossidéroses mineures, ne tatouant que de façon discrète certaines structures histologiques et entrant simplement dans le cadre de ce qu'il est convenu d'appeler les « cirrhoses pigmentées », n'ont pas été retenues.

- en second lieu, une sclérose disséquante, non moins importante, dissociant les lobules hépatiques et aboutissant à créer des nodules de taille variée.

La structure des hépatocytes, leurs aspects dégénératifs éventuels, la présence ou l'absence de stéatose et de nodules de régénération ont été précisées; ces éléments conduisent à quelques remarques.

Remarques anatomo-cliniques

- Dans toutes les observations, sauf une, le diagnostic d'hémochromatose

ne soulève histologiquement pas de discussion par suite de la juxtaposition si spéciale d'infiltration hémossidérinique et de sclérose disséquante dont nous venons de parler. Il y a concordance absolue entre la clinique et l'exploration anatomo-pathologique.

— Dans une observation (obs. n° 18), le diagnostic histologique est celui d'hémossidérose simple, car le parenchyme hépatique ne subit aucune sclérose mutilante. Mais il faut noter que ce malade présentait des signes cliniques et biologiques en faveur d'une hémochromatose, une pigmentation très prononcée, une hépatomégalie, une insuffisance surrénale biologique et une hyperglycémie très perturbée; nous discuterons d'ailleurs cette observation quand nous étudierons les critères diagnostiques utilisés.

— Dans deux observations (obs. n° 7 et 19), une sclérose disséquante extensive était accompagnée d'une stéatose majeure, d'une dégénérescence hépatocytaire notable et de nodules polymorphes de régénération; l'infiltration pigmentaire était appréciable, voire même massive.

Remarques nosologiques

Sans avancer de conclusions formelles en raison du nombre réduit de protocoles, nous voulons toutefois relever les points suivants:

1 — La stéatose et les figures de dégénérescence hépatocytaire, ainsi que les stigmates de régénération nous ont semblé inexistantes ou très peu prononcés. A peine sont-ils signalés à minima dans 6 observations (3 hémochromatoses idiopathiques (obs. n° 1, 4, 6) et 3 hémochromatoses chez les éthyliques (obs. n° 9, 11, 14).

2 — Aucune différence morphologique ne nous est apparue, tout au moins dans les conditions de nos investigations, entre nos lames d'hémochromatose primitive et notre préparation d'hémochromatose secondaire (thalassémie) [95] à partir du moment où la sclérose disséquante eut pris naissance. Et il faut bien avouer qu'il aurait été impossible à l'anatomo-pathologiste de reconnaître le caractère secondaire de l'hémochromatose, si le contexte clinique avait été ignoré de lui.

3 — Dans les 2 observations (obs. n° 7 et 19), pour lesquelles la pigmentation hémossidérinique est jumelée à une sclérose disséquante spectaculaire et à des altérations diverses de stéatose, de dégénérescence hépatocytaire et de régénération, nous pensons qu'il est justifié d'invoquer une intoxication éthylique. La découverte de ces lésions parenchymateuses et interstitielles doit donc faire rechercher une intoxication éthylique. Mais il est histologiquement impossible de dire si cet éthylysme suspecté est une association fortuite, ou s'il joue un rôle prédominant dans le déterminisme de la maladie. En effet, ces altérations anatomo-pathologiques et surtout la stéatose sont habituellement rencontrées dans la cirrhose éthylique. C'est pourquoi la stéatose s'observe fréquemment dans les hémochromatoses secondaires des éthyliques, mais aussi, comme le fait remarquer DUBIN [93], au cours des hémochromatoses idiopathiques avec intoxication alcoolique ou déséquilibre nutritionnel associés.

En définitive, la ponction-biopsie hépatique n'a qu'une valeur d'orientation [4]; elle ne fournit aucun signe différentiel formel entre les hémochromatoses idiopathiques et les hémochromatoses des éthyliques; elle possède une valeur séméiologique certaine, mais peut pêcher par défaut.

TABLEAU I
ANALYSE HISTO - PATHOLOGIQUE

Observations	N°	Pigmentation					Sclérose	Stéatose	Dégénérescence	Régénération
		Intensité	Localisation							
			Hépatocytes	épithélium biliaire	cellules de Kupffer	conjonctif				
HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES	1	+	+	+	+	+	+	0	+	0
	4	+	+	+	+	+	+	0	+	0
	5	++	+	+	+	+	+	0	0	0
	6	++ ++	+	+	+	+	++ ++	0 +	0 0	0 0
	7	++	+	+	+	+	++	+	+	+
HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES	9	+	+	+	+	+	+	0	+	+
	10	++	+	+	+	+	++	0	0	0
	11	+	+	+	+	+	+	0	+	+
	12	+	+	0	+	+	+	0	0	0
	13	+	+	+	+	+	++	0	0	0
	14	++	+	+	+	+	+	+	0	0
	18	+	+	+	+	0	0	0	0	0
		+	+	+	+	0	0	0	0	0
19	+	+	+	+	+	++	++	+	+	
	+						+			
	—	+	0	+	+	++	—	0	0	

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE
PATHOGÉNIQUE
ET GÉNÉTIQUE

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE ET GÉNÉTIQUE

I — DANS LA LITTÉRATURE

Il existe deux hypothèses permettant d'expliquer l'apparition d'hémochromatose apparemment secondaire chez un éthylique.

A — PREMIÈRE HYPOTHÈSE

L'hémochromatose des éthyliques est la conséquence directe de l'intoxication alcoolique.

1 — L'existence d'une hémochromatose d'origine alcoolique est prouvée par des arguments anatomiques.

En effet, dans quelques observations privilégiées, des ponctions-biopsies hépatiques successives ont permis de mettre en évidence d'abord une cirrhose simple, puis une cirrhose avec hémossidérose; cette succession cirrhose-sidérose a été établie dans les cas suivants :

- Cas de POSTERNAK (1942) cité par PIRART [212] : chez une alcoolique de 50 ans présentant une cirrhose hypertrophique, une biopsie opératoire ne montre pas d'hémossidérose. Dix ans plus tard, l'autopsie révèle une hémochromatose.
- Cas de CASTELMAN (1946) : une première ponction-biopsie hépatique faite chez un malade éthylique porteur d'un gros foie, confirme la cirrhose. Mélanodermie et hyperglycémie apparaissent ensuite. L'autopsie pratiquée quatre ans et demi plus tard montre une hémochromatose avec surcharge ferrugineuse au niveau du foie, du pancréas, des ganglions lymphatiques.
- Cas de CAROLI et ETEVE (1954) : un alcoolique impénitent subit en 2 ans, trois ponctions-biopsies hépatiques successives. Les deux premières montrent une cirrhose, sans pigment ferrique; sur la troisième, on note une surcharge ferrique importante au niveau des travées et du tissu de sclérose; à ce moment, la sidérémie était augmentée.
- Cas de CACHERA et DARNIS (1955-56) : « Une série de ponctions-biopsies hépatiques faites chez un malade atteint de cirrhose hypertrophique alcoolique typique a permis de déceler d'abord l'apparition du pigment ferrugineux (qui n'existait pas dans la première biopsie), ensuite son accumulation rapide et massive, en même temps que s'accusait fortement la mélanodermie et que s'aggravait la cirrhose », l'autopsie montrant une hémochromatose typique.
- Cas de PIRART (1961) : une première ponction-biopsie hépatique faite chez un malade tuberculeux, éthylique, présentant une hépatomégalie montre une cirrhose avancée sans hémossidérose. Un an plus tard, le malade se pigmente et devant la menace d'une hypertension portale, une laparotomie est décidée en vue d'une anastomose spléno-rénale (qui ne sera pas réalisée). Toutefois, une biopsie per-opératoire montre une discrète sidérose dans les hépatocytes. Deux ans plus tard, l'autopsie révèle une surcharge importante en hémossidérine au niveau du foie, du pancréas, de l'hypophyse, des surrénales, du myocarde.

Dans toutes ces observations, la précession de la cirrhose sur la sidérose est mise en évidence. Dans l'hémochromatose idiopathique, la succession de

ces deux phénomènes se fait en sens inverse, la sidérose précédant la cirrhose. PIRART et GATEZ [207] ont rapporté 3 cas d'hémochromatose sans cirrhose chez des collatéraux de malades atteints d'hémochromatose idiopathique confirmée. SCHAPIRA, DREYFUS, SCHARTZMANN et ETEVE [230], étudiant 6 descendants d'hémochromatose, ont mis en évidence chez cinq d'entre eux, une surcharge ferrique hépatique, dont 2 fois avec stéatose, mais il s'agissait d'alcooliques dans ces 2 cas.

- 2** — L'existence d'une hémochromatose alcoolique est certaine, mais ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore connus.

Rôle de l'anémie et de l'hémolyse

Des études récentes pratiquées à l'aide d'hématies marquées au radiochrome 51, ont permis d'étudier l'anémie et l'hémolyse au cours des cirrhoses éthyliques. Ces travaux ont montré que la destruction des hématies en circulation était accélérée de manière importante dans les cirrhoses éthyliques avec anémie [205] et qu'une hyperhémolyse existait nettement 1 fois sur 2 dans ces cirrhoses. Mais les documents actuellement rassemblés ne permettent pas d'affirmer l'influence de l'hyperhémolyse sur la sidérose hépatique des cirrhotiques [101].

Rôle des carences

La cytosidérose des Bantous a été considérée comme d'origine nutritionnelle. Mais en plus du régime alimentaire déséquilibré, l'atteinte hépatique fréquente dans l'enfance par le kwashiorkor (donnant une dégénérescence graisseuse du foie) a été soulignée, de même que le mode de préparation des aliments dans des récipients en fer. La pathogénie de ce syndrome est donc complexe, associant atteinte hépatique antérieure, carences, régime très riche en fer; de nombreux auteurs ont montré qu'il fallait associer au point de vue expérimental, régime carencé mais riche en fer pour provoquer chez l'animal une hémochromatose (KINNEY, HEGSTED, FINCH; WYATT, HOWELL; BERTOLANI, SQUADRINI).

En France, les cirrhoses carencielles sont exceptionnelles et le déséquilibre alimentaire est consécutif à la cirrhose [5]. La très grande diminution de fréquence de la cirrhose pendant la dernière guerre « prouve que le facteur étiologique indéniable est l'œmolisme » [5].

Rôle de l'œmolisme

En plus de son action toxique, l'alcool apporte un excès de fer alimentaire. ARON [5] a étudié la teneur du vin en fer. Il a trouvé pour le vin rouge ordinaire du commerce titrant 10°, 18,5 mg de fer par litre (9,5 mg sous forme de fer ferrique, 9 mg de fer ferreux). Cet auteur a d'ailleurs noté que les vins pétillants, mousseux, les vins vieux sont les moins riches en fer. L'enrichissement en fer du vin provient surtout du contact de celui-ci avec le fer, métal qui est largement utilisé dans cette industrie (cuves, conduites). MAC DONALD aboutit aux mêmes conclusions et attache une valeur étiologique à la teneur ferrique importante du vin [183].

L'apparition d'une surcharge martiale des organes chez le rat serait due [5] à un trouble de l'absorption digestive en présence d'une surcharge alimentaire continue. Mais cette hypothèse, appliquée sur le plan humain, n'explique pas pourquoi ce trouble de l'absorption ne se déclencherait que chez certains malades, tous les alcooliques ne présentant pas une hémochromatose.

Rôle de l'agressivité des eaux de boissons

Nous avons essayé de refaire avec nos observations, le travail de LAMACHE et BOUREL [162], c'est-à-dire que sur une carte géologique de notre région, nous avons porté le domicile de nos malades. Mais nous n'avons pu faire les mêmes constatations que ces auteurs, à savoir que seuls les malades vivant en région schisteuse ont été trouvés porteurs de fer au niveau du foie. En effet, les schistes sont pratiquement inexistant dans notre région. De toute façon,

l'agressivité des eaux de boissons n'explique pas l'imprégnation ferrique [162], surtout lorsqu'on s'adresse à des malades alcooliques!

3 — L'existence d'une hémochromatose alcoolique est donc prouvée de manière anatomique. Mais ni les carences, ni l'anémie, ni l'hémolyse, ni l'éthylisme ne l'expliquent parfaitement au point de vue physiopathologique. Cette absence d'explication pathogénique de la maladie ne doit d'ailleurs pas étonner, car les problèmes soulevés par les hémochromatoses sont loin d'être tous résolus. Ainsi, dans la dernière variété d'hémochromatose individualisée, c'est-à-dire celle succédant aux anastomoses porto-caves ou spléno-rénales, doit-on incriminer l'intervention et ses conséquences physiopathologiques ou l'intoxication éthylique précisée dans 3 cas sur 5 jusqu'alors publiés ? [51]

D'autre part, nous avons vu qu'il n'existait aucun signe diagnostique majeur entre cette forme d'hémochromatose et l'hémochromatose idiopathique, tant sur le plan clinique et biologique que sur le plan anatomo-pathologique. Cependant, une atteinte endocrinienne ou cardiaque antérieure à l'intoxication est en faveur d'une hémochromatose idiopathique.

En pratique, « seules des ponctions-biopsies étagées dans le temps peuvent apporter la preuve irréfutable de l'hémochromatose des éthyliques » [115]. L'enquête génétique présente aussi un intérêt majeur; elle est toujours très difficile (nous le savons pour l'avoir faite); mais elle a presque toujours été négligée dans cette variété d'hémochromatose. Dans les rares observations où elle a été pratiquée, elle a conduit à la découverte d'une hémochromatose idiopathique.

B — DEUXIÈME HYPOTHÈSE

L'hémochromatose des éthyliques est une hémochromatose idiopathique latente révélée par l'alcool.

L'hémochromatose idiopathique est une maladie génétique. Déjà en 1935, SHELTON considérait cette affection comme une « erreur innée » du métabolisme du fer. Par la suite, l'étude des familles de malades porteurs d'hémochromatoses est venue confirmer cette hypothèse.

L'anomalie du métabolisme du fer serait due à un « gène hypersidérémique » déviant la régulation de ce métabolisme [164] et selon le « dosage génique », on peut expliquer les deux variétés d'hémochromatose idiopathique:

— La forme juvénile apparaissant chez le sujet homozygote pour le gène hypersidérémique, chez lequel la surcharge ferrique s'installe de bonne heure et dont le pronostic est sévère.

— La forme habituelle de la maladie, reconnue chez l'homme d'une quarantaine d'années, qui s'observe chez le sujet hétérozygote pour le gène hypersidérémique, gène dont l'action est d'augmenter l'absorption intestinale du fer. Chez ce sujet hétérozygote, la manifestation génique apparaît après un temps plus ou moins long et des facteurs surajoutés peuvent intervenir, soit pour retarder l'apparition de la maladie (pertes menstruelles par exemple), soit pour la révéler: l'alcoolisme est un des facteurs susceptibles de faire apparaître une hémochromatose idiopathique latente.

1 Il existe en effet des observations d'hémochromatoses survenant chez des éthyliques, dont l'enquête familiale a permis de conclure à des hémochromatoses idiopathiques.

— Observation de LAMY et FREZAL [164]

Ces auteurs notent qu'un tiers de leurs malades étaient des alcooliques et rapportent l'observation d'un malade éthylique présentant une hémochromatose, qui avait un frère atteint et deux des quatre enfants examinés dans ce groupe étaient hypersidérémiques.

— Observation de PIRART et GATEZ [211]

Dans 5 cas, hérédité et alcoolisme coexistaient, « ce qui montre bien

que ces deux facteurs ne s'excluent pas mutuellement ». Dans une famille étudiée, une cirrhose bronzée a été reconnue chez l'ainé non buveur, vers 60 ans. De ses 8 frères et sœurs, un seul, le cadet, est mort d'hémochromatose à 47 ans après avoir beaucoup bu pendant toute sa vie. Chez les 7 autres, tempérants, l'hémochromatose en est restée au stade préclinique.

— Observation de CONTE et Coll. [63]

Une malade, alcoolique notoire, est atteinte de cirrhose éthylique avec gros foie, ascite, épreuves hépatiques perturbées, hypoprotidémie. Mais un diabète léger décelé par l'épreuve d'hyperglycémie, une pigmentation cutanée font soulever le diagnostic d'hémochromatose confirmée par le coefficient de saturation à 1 et la ponction-biopsie hépatique. Cette malade avait un frère, beaucoup moins alcoolique, atteint d'hémochromatose typique complète avec diabète important, ainsi probablement qu'un autre frère.

— Observation de CACHIN et Coll. [47]

Un éthylique avéré est hospitalisé pour un syndrome ictéro-ascitique d'origine cirrhotique évidente. La sidérémie à 270 γ , le coefficient de saturation à 1, et la ponction-biopsie hépatique font poser le diagnostic d'hémochromatose. L'interrogatoire du malade apprend que son père, décédé, était bronzé, ainsi qu'un oncle. Une sœur du malade présentait une hémochromatose latente (pas de pigmentation, sidérémie à 300 γ , coefficient de saturation à 0,9, hyperglycémie provoquée normale, ponction-biopsie hépatique: surcharge sidérique des hépatocytes et des cellules de Küpffer avec sclérose hépatique, sans lésion cellulaire); son fils avait une sidérémie à 270 γ , un coefficient de saturation à 0,8, sans manifestation clinique, l'hyperglycémie provoquée étant normale. Enfin, dans un groupe de cette même famille comprenant 2 autres sœurs du malade et leurs enfants, un coefficient de saturation à 0,98 a été noté chez une jeune fille. Au total, 3 collatéraux présentent une anomalie du métabolisme du fer.

2 Toutes ces observations comportant une enquête familiale, appelant quelques remarques.

- 1 — L'hypothèse d'une hémochromatose latente révélée par l'alcool permet d'expliquer la relative rareté de l'hémochromatose par rapport à la très grande fréquence de la cirrhose éthylique.
- 2 — La seule lecture des observations de CONTE et CACHIN montre assez clairement que chez un alcoolique, l'hémochromatose idiopathique peut prendre le masque d'une cirrhose éthylique en poussée ictéro-ascitique.
- 3 — Le diagnostic d'hémochromatose secondaire, d'origine alcoolique, doit être posé avec mesure, car le diagnostic différentiel entre cette variété d'hémochromatose et la forme idiopathique survenant chez un éthylique est très difficile. L'observation que RAUBER a rapportée [221] en est un exemple. Chez un malade éthylique présentant une hépatomégalie avec insuffisance hépatique bénigne, une première ponction-biopsie hépatique montre une légère sclérose péri-portale sans stéatose, avec sidérose intracellulaire et conjonctive. Revu 4 ans après, lors d'une décompensation ictéro-ascitique, une deuxième ponction-biopsie hépatique révèle la présence d'une cirrhose très nette avec signes d'atteinte parenchymateuse, la sidérose cellulaire et conjonctive n'étant pas plus importante que sur le premier prélèvement. RAUBER se demande s'il s'agit d'une hémochromatose alcoolique ou si l'alcool a joué un rôle adjuvant, en hâtant la décompensation d'une hémochromatose cryptogénétique.

Il semble qu'en fin de compte, seule l'enquête familiale puisse résoudre le problème, et devant toute hémochromatose chez un éthylique, il faut faire une telle enquête.

- 4 — L'alcool est souvent considéré comme une cause d'hémochromatose. Or, il se trouve que dans un pays comme la France où l'alcoolisme se classe au 3^{me} rang des causes de mortalité (après les maladies du cœur et des vaisseaux, après le cancer) et coûte 11 % du revenu national, on attache certainement beaucoup trop d'importance à la notion d'une intoxication éthylique mise en évidence par l'interrogatoire. Aussi, comme l'ont déjà noté de nombreux auteurs (LAMY, PIRART, CONTE), le rôle de l'alcool est-il surestimé.

II — DANS NOS OBSERVATIONS

Nous avons pu pratiquer chez des ascendants, descendants ou collatéraux de certains malades des dosages de fer sérique et du coefficient de saturation de la sidérophiline. Il est bien évident que dans ces conditions, nos enquêtes familiales sont incomplètes; mais nous ne nous sommes pas cru autorisés à proposer une ponction-biopsie hépatique à des sujets apparemment sains, ponction-biopsie qui comporte un risque, si minime soit-il. Nous pensons toutefois qu'une telle enquête, qui n'apporte, quand elle est positive, que des éléments de présomption (et non de certitude) en faveur d'une hémochromatose idiopathique, n'est pas sans intérêt. En effet, DREYFUS, SCHAPIRA et Coll. [92], étudiant des descendants de malades porteurs d'hémochromatose, ont pratiqué une ponction-biopsie hépatique chez 8 sujets présentant une sidérémie constamment élevée; ils ont noté 7 fois une sidérose hépatique. Ces auteurs ont ainsi montré l'existence d'une surcharge ferrique hépatique chez les sujets qui présentent une sidérémie élevée de manière constante.

Certains membres de la famille de 8 malades ont été étudiés et les résultats de cette enquête sont résumés dans le tableau III. (p. 57)

— Dans les deux observations d'hémochromatose idiopathique, nous trouvons une sidérémie élevée chez 2 frères et une sœur du malade n° 7 et chez le frère du malade n° 8, soit chez 4 sujets sur 6 examinés. L'enquête aboutit donc à une forte présomption du caractère héréditaire des troubles.

— Six familles de malades porteurs d'hémochromatose « alcoolique » ont pu être étudiées :

Le malade n°9 a un fils pigmenté qui présente une sidérémie à 240 γ et un coefficient de saturation à 0,48 et un autre fils avec sidérémie à 220 γ et coefficient à 0,46.

La mère du malade n° 10 est décédée de coma diabétique; le frère de ce malade a une sidérémie à 280 γ (coefficient = 0,52), son fils pigmenté a un fer sérique à 229 γ (coefficient = 0,60).

Enfin, le fils du malade n° 17, pigmenté, a des dosages biologiques très perturbés (sidérémie: 310 γ , coefficient = 0,48).

Dans l'observation n° 12, un seul coefficient de saturation à 0,64 n'a pas été retenu.

Dans 2 cas (observations n° 11 et 16), l'enquête s'est révélée négative.

En résumé, 3 malades porteurs d'hémochromatose apparemment « alcoolique » ont des familles présentant des stigmates manifestes d'un trouble du métabolisme du fer.

CINQUIÈME PARTIE

SYNTHÈSE
ET DISCUSSION

Nous allons d'abord définir les critères diagnostiques utilisés dans nos observations. Ensuite, nous résumerons les différents signes cliniques et biologiques rencontrés dans les hémochromatoses idiopathiques et dans les hémochromatoses chez les éthyliques. Enfin, d'après les résultats des enquêtes familiales que nous avons effectuées, nous essayerons de dégager le rôle de l'alcool : révèle-t-il une hémochromatose latente ? Crée-t-il une hémochromatose ?

I — CRITÈRES DIAGNOSTIQUES UTILISÉS

A — Le diagnostic d'hémochromatose a été confirmé par l'examen anatomo-pathologique dans 17 observations. Il reste donc 2 observations qui méritent discussion :

Observation n° 8 : La ponction-biopsie hépatique n'a pu être faite en raison de l'état très grave dans lequel se trouvait le malade. Mais celui-ci présentait en plus d'une pigmentation cutanée généralisée évidente, une hépatomégalie, un diabète et des troubles endocriniens (perte de la libido et nette diminution de la pilosité) ; la sidérémie était à 250 γ % à l'entrée dans le service et le coefficient de saturation à 0,50. Dans ces conditions, le diagnostic d'hémochromatose doit être retenu, même en l'absence de preuve anatomique.

Observation n° 18 : Deux examens anatomo-pathologiques faits sur des ponctions-biopsies pratiquées à 3 ans d'intervalle ont montré que le parenchyme hépatique était le siège d'une hémossidérose et non d'une hémochromatose car aucun stigmate anatomique de cirrhose n'a pu être mis en évidence. Ce malade présentait pourtant une pigmentation cutanée très prononcée, une hépatomégalie débordant le rebord costal de deux travers de doigt, une hyperglycémie provoquée très perturbée (1,04 - 2,5 - 2,44 - 2,17 - 1,72 - 1 - 0,92 g %) et une insuffisance surrénale biologique. La sidérémie était à 189 γ % en 1959 et 144 γ % en 1962 ; le coefficient de saturation à 0,44 en 1959 était à 0,59 en 1962. Aussi, malgré l'examen anatomo-pathologique négatif, pensons-nous qu'il est légitime de porter chez ce malade le diagnostic d'hémochromatose, sur l'association d'une pigmentation, d'une hépatomégalie, d'une insuffisance surrénale biologique et de troubles de la régulation glucidique.

A propos de cette observation, il nous faut d'ailleurs remarquer que la sclérose hépatique peut varier suivant les cas ; mais surtout l'étendue de la sclérose est généralement plus importante sur les pièces d'autopsie que sur les prélèvements faits par ponction-biopsie hépatique [63]. La même remarque a été faite pour la sidérose et à ce sujet, CACHIN a dit que la ponction-biopsie hépatique péchait sans doute souvent par défaut.

TABLEAU II

Fréquence comparée des signes cliniques et biologiques
dans nos observations d'hémochromatoses idiopathiques,
et d'hémochromatoses chez les éthyliques

		Hémochromatoses Idiopathiques %	Hémochromatoses chez les éthyliques %
Sexe masculin		100	100
Mélanodermie		88	91
Cirrhose	Hépatomégalie	88	91
	Signes évoquant une hypertension portale	38	27
	Rapport S.A./S.G. inférieur à 1,30	43	63
	Prothrombine inférieure ou égale à 60 %	29	50
	2 tests ou plus de 2 tests de floculation perturbés	43	55
Diabète	Hyperglycémie provoquée de type paradiabétique	13	9
	Diabète	50	45
Troubles endocriniens	17 céstéroïdes inférieurs à 7 mg/24 h.	50	57
	17 OH stéroïdes inférieurs à 5 mg/24 h.	33	43
Troubles cardiaques	Cliniques	25	18
	Electriques	50	55
	Troubles cliniques et électriques	75	73
Sidérémie supérieure à 200 γ		63	36
Coefficient de saturation supérieur à 0,60		29	33
Sidérémie moyenne		188 γ	168 γ
Coefficient de saturation moyen		0,48	0,53

B — La distinction entre hémochromatose idiopathique et hémochromatose secondaire des éthyliques est souvent délicate.

Plaident en faveur d'une hémochromatose idiopathique :

- Les troubles endocriniens marqués et précoces. Nous avons souligné à ce propos l'importance des troubles pubertaires.
- Les troubles cardiaques survenant chez l'adulte jeune.
- L'évolution de la maladie sur plusieurs années.
- L'absence d'intoxication éthylique ancienne ou bien une imprégnation éthylique ayant commencé après le diagnostic d'hémochromatose.
- L'interrogatoire du malade mettant en évidence des parents, des collatéraux ou des ascendants atteints de cette maladie.

Plaident en faveur d'une hémochromatose alcoolique :

- Une intoxication éthylique évidente.
- Le début récent de l'affection. Il faut d'ailleurs remarquer que les malades entrent le plus souvent à l'hôpital avec le diagnostic de cirrhose éthylique.

C'est en nous basant sur ces critères que nous avons divisé nos observations en hémochromatoses idiopathiques et hémochromatoses éthyliques.

II — CLINIQUE, BIOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La comparaison des caractères cliniques et biologiques de ces 2 variétés d'hémochromatose est résumée dans le tableau II. (p. 55)

La lecture de ce tableau montre que les signes cliniques et biologiques des hémochromatoses se retrouvent avec une fréquence sensiblement identique dans la forme idiopathique et dans la forme apparemment secondaire à une cirrhose éthylique.

Au point de vue anatomo-pathologique, nous pensons également qu'il n'existe pas de différence fondamentale entre ces 2 variétés d'hémochromatose. Les altérations parenchymateuses (stéatose, dégénérescence, régénération) et interstitielles (sclérose disséquante) doivent faire rechercher une imprégnation éthylique ; mais il est histologiquement impossible de dire si cet éthylysme suspecté est une association fortuite ou s'il joue un rôle prépondérant dans le déterminisme de l'infiltration hémosidérinique.

TABLEAU III
RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE FAMILIALE FAITE DANS
NOS OBSERVATIONS

Observations		Parenté avec le malade	SIGNES CLINIQUES	SIGNES BIOLOGIQUES		
				Sidérémie en γ %	Coef. de saturation	
HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES	7	Frère		308		+
		Frère		270		+
		Sœur		191		+
		Sœur		148		
	8	Frère	Aucun signe clinique	210	0,50	+
		Fils	» » »	140	0,38	
HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES	9	Fils	Pigmentation cutanée	240	0,48	+
		Fils	Aucun signe clinique	220	0,46	
	10	Mère	Décédée de coma diabétique			
		Frère		280	0,52	+
		Fils	Pigmentation cutanée	229	0,60	
	11	Fils		84	0,35	
		Fils		121	0,49	
	12	Fille		48	0,17	
		Fils		78	0,38	
		Fils		87,50	0,46	
		Fils		135	0,64	
	16	Mère		70,55	0,31	
		Sœur		132	0,56	
	17	Fils	Pigmentation cutanée Foie perçu à l'inspiration profonde, sensible	310	0,48	+

III — GÉNÉTIQUE

Il apparaît ainsi qu'aucun élément clinique, biologique ou anatomique ne permet de trancher de façon précise entre hémochromatose idiopathique et hémochromatose secondaire. Seule reste, en fin de compte, la notion d'une intoxication éthylique pour affirmer le caractère secondaire d'une hémochromatose. Nous ne pensons pas qu'il s'agisse là d'un critère suffisant. Aussi, après DEBRE, LAMY et FREZAL, CONTE, PIRART, avons-nous entrepris de façon systématique une enquête familiale. Cette enquête a pu être menée chez 8 de nos malades, dont six éthyliques avérés, et ses résultats sont résumés dans le tableau III. (p. 57)

La remarque essentielle qui se dégage de cette enquête est la suivante : 50 % des hémochromatoses apparemment secondaires qui ont pu être étudiées, présentent des troubles familiaux du métabolisme du fer.

Est-il justiciable dans ces conditions de parler d'hémochromatose secondaire puisque clinique, biologie, anatomie pathologique ne permettent aucune distinction ? Certes, il existe des observations privilégiées, mais qui nous paraissent exceptionnelles, où des ponctions-biopsies hépatiques successives ont pu faire la preuve que la surcharge ferrique succédait à la cirrhose ; nous n'ignorons pas non plus les travaux qui ont mis l'accent sur les quantités importantes de fer contenues dans le vin et absorbées ainsi par l'éthylique [5]. Il n'en reste pas moins que les cirrhoses éthyliques sont très fréquentes et l'hémochromatose relativement rare. Il faut bien admettre, dans ces conditions, la nécessité d'un terrain prédisposé. L'étude génétique permet de penser que ce terrain est héréditaire et il est satisfaisant pour l'esprit de reprendre l'hypothèse de DEBRE et LAMY :

L'hémochromatose classique idiopathique s'observerait chez les homozygotes, alors que l'hémochromatose tardive, témoin d'un hétérozygotisme, ne serait révélée qu'à la faveur d'une agression supplémentaire, telle une intoxication éthylique prolongée.

OBSERVATIONS

.

I — HÉMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

Observation n° 1

Dossier 57 — 791 H. — Monsieur ZA., 43 ans, hospitalisé le 12 octobre 1957 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour cirrhose bronzée.

ANTÉCÉDENTS: R.A.S.

Pas d'éthylisme.

HISTOIRE DE LA MALADIE:

- **Juin 1955:** impuissance sexuelle, asthénie, amaigrissement. Le médecin traitant constate alors une pigmentation cutanée, prédominant aux mains, aux avant-bras et au cou, une hépatomégalie de 2 travers de doigt avec tests hépatiques perturbés et une splénomégalie (1 travers de doigt).
- **Septembre 1957:** lors d'un examen systématique, découverte d'un diabète qui sera équilibré avec 65 U. d'Insuline ordinaire au début (acidocétose transitoire) puis avec 15 U. d'Insuline ordinaire. Les troubles endocriniens sont marqués: impuissance sexuelle; pilosité pubienne de type féminin, poils axillaires clairsemés; cheveux secs, cassants et ayant blanchi brusquement; asthénie avec hypotension artérielle à 9/5.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidérémie: 117 γ %
Coefficient de saturation: 0,31
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 32 g % — Rapport S.A./S.G. = 0,72
Taux de prothrombine: 70 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 1,5 ml — Hanger: ++ — Mac Lagan: 4 div.
Wunderly: ++ — Kunkel: 19 div. — Rouge colloïdal: ++
 - Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO: 2,96 U. — TGP: 1,80 U.
 - Syndrome de cholestase
Bilirubine totale : 21 mg %
» libre : 9,3 mg %
» conjuguée: 11,7 mg %
- Corticostéroïdes
17 céstostéroïdes: 3,8 mg;
après ACTH 8,1 mg, 8,6 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 7,1 mg
après ACTH 24,2 mg, 31,2 mg/24 h.
- Métabolisme de base: + 20 %
- Ponction-biopsie de foie: « Les fragments de foie présentent des lésions massives et associées de cirrhose et de surcharge hémossidérinique; il s'agit bien d'une cirrhose pigmentaire (Professeur CABANNE).
- Biopsie de peau: téguments atrophiques, sans mélanose vraie, ni infiltration ferrugineuse.

EVOLUTION :

— **Novembre 1961**: décompensation cardiaque avec anasarque, galop et souffle systolique de pointe. T.A.: 8,5/6,5. Evolution favorable sous l'action des tonicardiaques.

- Sidérémie: 176 γ %
Coefficient de saturation: 0,46
- Corticostéroïdes
17 cétostéroïdes: 3,4 mg
après ACTH 5,9 mg, 9,9 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 4,8 mg
après ACTH 11 mg, 21,5 mg/24 h.
- Métabolisme de base: — 24 %

— **Janvier 1962**: nouvelle décompensation cardiaque avec dyspnée, anasarque, galop, collapsus cardio-vasculaire (T.A. à 7/5 malgré hydrocortisone) hypонатrémie à 122 mEq, diarrhée, subictère des conjonctives. Echec des diurétiques habituels. Succès spectaculaire de l'Aldactone.

- E.C.G.: infarctus antérieur.
- Corticostéroïdes
17 cétostéroïdes: 4,8 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 6 mg/24 h.
- Aldostérone urinaire: 23 γ /24 h. (Normale: 2 à 6 γ /24 h.)

— **Avril 1962**: le malade entre à nouveau dans le service dans un état gravissime: subcomateux avec anasarque (pleurésie, ascite, œdème des membres inférieurs), bruit de galop, collapsus cardio-vasculaire. Exit en collapsus.

NÉCROPSIE (Professeur CABANNE — Docteur DUSSERE):

Hémochromatose diffuse surtout marquée au niveau des téguments, du foie, du pancréas, du myocarde, du tube digestif...

Foie: sclérose disséquante intense. Infiltration pigmentaire massive au niveau des hépatocytes et dans l'épithélium des voies biliaires.

Rate: splénite chronique avec fibrose importante des sinus dont la lumière est encombrée de lymphocytes et d'histiocytes bourrés de pigments. Il s'y ajoute une hypoplasie des corpuscules de Malpighi.

Pancréas: cellules imprégnées de pigments, au sein d'une sclérose disséquante marquée.

Estomac: infiltration pigmentaire du cytoplasme des cellules glandulaires de la muqueuse.

Cœur flasque de consistance molle. Thrombose pariétale de l'auricule droit et de l'apex ventriculaire gauche où les diverses coupes effectuées à ce niveau montrent un caillot sanguin adhérent à l'endocarde et des lésions striées, violettes, du myocarde, évoquant un infarctus en « bois de palissandre »

L'analyse des fragments prélevés au niveau de l'auricule droit et de la pointe montre des plaques fibreuses parsemées d'éléments inflammatoires lympho-histiocytaires et dissociant le myocarde. Elle met en évidence des lésions dégénératives importantes des fibres musculaires striées avec pigmentation hémossidérinique intra-cytoplasmique. On reconnaît en outre la thrombose pariétale en voie d'organisation conjonctive.

Rein: discrètes altérations de néphrite interstitielle chronique. Pigments d'hémossidérine dans le cytoplasme de certaines cellules tubulaires. Petits amas pigmentaires dans la capsule.

Surrénale: dépôts pigmentaires prédominant dans les cellules de la glomérulée. Infiltration beaucoup plus discrète au niveau de la médulla.

Testicule: atrophie diffuse avec fibrose hyperplasique des membranes tubulaires, disparition quasi totale des éléments de la lignée germinative et involution sertolienne marquée. Hypoplasie leydigienne. Pigmentation très rare.

Corps thyroïde: infiltrat ferrugineux des cellules de l'épithélium des vésicules et de la colloïde.

Observation n° 2

Dossier n° 55-1188 H. — Monsieur HR., 59 ans, hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour défaillance cardiaque le 9 février 1957.

ANTÉCÉDENTS :

— **Décembre 1955**, myocardite décompensée, avec épanchement pleural droit, œdème des membres inférieurs, gros foie (2 travers de doigt); E.C.G.: légère hypertrophie ventriculaire gauche; T aplati en D1, D3, négatif en D2, V3, V4, V5, V6. Amélioration rapide par le traitement toni-cardiaque.

Nouvelle hospitalisation en février 1957 pour une nouvelle défaillance cardiaque (dyspnée, épanchement pleural droit, gros foie dur à bord tranchant avec reflux hépatojugulaire discret, galop, oligurie). L'aspect gris de la peau du malade fait soupçonner une hépatopathie concomitante et pratiquer une ponction-biopsie hépatique.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidérémie: 110 γ %
Coefficient de saturation: 0,29
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 33,8 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,28
Taux de prothrombine: 45 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 2,3 ml — Hanger: + — Mac Lagan: 8 div.
Wunderly: + — Kunkel: 15 div. — Rouge colloïdal: ++
 - Syndrome de cholostase
Bilirubine totale: 14 mg %
- Hyperglycémie provoquée:
0,76 — 2,08 — 2,02 — 0,96 — 0,96 — 0,80 — 0,80 g %
- Corticostéroïdes
17 cétostéroïdes: 7,2 mg
après ACTH 8,8 mg, 6 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 1,4 mg
après ACTH 1,5 mg, 5,8 mg/24 h.
- Ponction-biopsie de foie (Professeur CABANNE):
« La notion d'hémochromatose débutante peut être retenue. Le parenchyme hépatique présente en effet des lésions associées de surcharge pigmentaire importante et diffuse, de dégénérescence avec régénération cellulaire peu développée et de sclérose disséquante discrète... »

Observation n° 3

Dossier n° 60 — 1230 H. — Monsieur TI., 36 ans, hospitalisé le 28 décembre 1960 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour asthénie et amaigrissement.

ANTÉCÉDENTS :

Mère présentant une pigmentation cutanée.
Pas d'éthylisme (1/2 litre de bière par jour).

L'EXAMEN CLINIQUE montre :

- une pigmentation cutanée prédominant au visage et aux membres supérieurs.

- une hépatomégalie débordant de 2 travers de doigt le rebord costal; le foie est dur, non douloureux.
- des troubles endocriniens: asthénie avec hypotension à 10,5/6; diminution de la libido depuis 1948, actuellement impuissance.
- douleurs précordiales sans notion d'effort. E.C.G.: extrasystoles de type auriculaire.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidérémie: 330 γ , 254 γ %
Coefficient de saturation: 0,54
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 43 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,31
Taux de prothrombine: 80 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 1,95 ml — Hanger: + — Mac Lagan: 4 div.
Wunderly: + — Kunkel: 18 div. — Rouge colloïdal: 0
 - Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO: 1,52 U., TGP: 3,46 U.
 - Syndrome de cholostase
Bilirubine totale: 1 mg % (bilirubine indirecte)
- Hyperglycémie provoquée normale; pas de glycosurie.
- Hypophyse: gonadostimulines urinaires normales.
- Corticostéroïdes
 - 17 céstostéroïdes: 5,7 mg
après ACTH 6,1 mg puis 6 mg/24 h.
 - 17 hydroxystéroïdes: 7,8 mg
après ACTH 9,3 mg puis 8,1 mg/24 h.
- Oestrogènes urinaires (oestrone): 2,8 γ /24 h. (Normale: 4 à 8 γ)
- Prégnandiol urinaire: 0,28 mg/24 h. (normale: 0,1 à 1 mg)
- Laparoscopie: gros foie de teinte discrètement rouillée, sans pigmentation exagérée, avec un aspect de glissonite sur le lobe droit, sans nodule cirrhotique, mais avec une surface légèrement mamelonnée.
- Ponction-biopsie de foie (faite à Nancy, service du Professeur MICHON): la conclusion de l'anatomo-pathologiste a été « hémochromatose primitive ».

EVOLUTION:

- Le malade a quitté le service contre avis médical et n'a jamais été revu.

Observation n° 4

Dossier n° 57 — 612 H. — Monsieur DE., 49 ans, hospitalisé le 10 août 1957 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour mal de Pott.

ANTÉCÉDENTS:

- tuberculose pulmonaire en 1944; séjour de 9 mois en sanatorium.

HISTOIRE DE LA MALADIE:

— Janvier 1956: douleurs abdominales gauches amenant le malade à consulter son médecin traitant qui, devant une hépatomégalie avec ascite fait pratiquer une ponction-biopsie de foie qui donne le résultat suivant: « Les fragments de parenchyme hépatique examinés mettent en évidence des signes indiscutables de cirrhose... L'ensemble forme des images complexes dégénératives et régénératives. A noter:

- d'une part la présence de petits infiltrats lymphocytaires intra-lobulaires,

- en second lieu, l'absence totale de stéatose,
- enfin, l'existence d'une surcharge pigmentaire intense des cellules parenchymateuses hépatiques, des interstices conjonctifs et des cellules des canaux biliaires, vérifiée par la technique de Perls ». (Pr CABANNE)

Le diagnostic de cirrhose pigmentaire est donc retenu. Un traitement par Cortancyl entraîne une disparition de l'ascite et une amélioration de l'état général.

— Mai 1957: apparition d'une tuberculose laryngée et d'un mal de Pott (D12 — L1).

— 10 Août 1957: le malade entre au service. Les examens mettent en évidence à ce moment:

- une mélanodermie
- un foie débordant de 4 travers de doigt le rebord costal
- un diabète non acido-cétosique qui sera équilibré par 10 U. d'Insuline ordinaire puis par 1/2 comprimé de Dolipol.
- Février 1958: hématurie par lithiase urétérale gauche.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidérémie: 178, 68, 168 et 212 γ %
Coefficient de saturation: 0,63, 0,45 et 0,51
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 36 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,05
Taux de prothrombine: 70 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 1,7 ml — Hanger: ++ — Mac Lagan: 13 div.
Wunderly: ++ — Kunkel: 17 div. — Rouge colloïdal: ++
 - Syndrome de cholestase
Bilirubine totale : 16,3 mg %
» libre : 2,3 mg %
» conjuguée: 14 mg %
- Sérologie positive.

Malade non revu, qui avait été amélioré, au cours de son hospitalisation, par l'hormone mâle et le traitement anti-bacillaire.

Observation n° 5

Dossier n° 59 — 951 H. — Monsieur GO., 54 ans, hospitalisé le 13 novembre 1959 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour tentative de suicide.

Le malade entre au service dans un état comateux; exitus 72 heures plus tard malgré la réanimation. Son carnet de pension porte le diagnostic d'hémochromatose.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidérémie: 107 γ %
Coefficient de saturation: 0,30
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 43 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,53
Taux de prothrombine: 38 %
Cholestérol: 1,40 g %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 2,15 ml — Hanger: 0 — Mac Lagan: 1 div.
Wunderly: 0 — Kunkel: 12 div. — Rouge colloïdal: 0

Electrophorèse : Albumine : 39,4 %
 Globulines α 1 : 1,6 %
 α 2 : 13,8 %
 β : 14,9 %
 γ : 30,3 %
 Rapport A/G = 0,65

- Syndrome de cholostase

Bilirubine totale : 4 mg % (indirecte)

— Glycémie : 2,1 g % à l'entrée — R.A. : 55 vol. Ionogramme normal

— Corticostéroïdes

17 cétostéroïdes : 8 mg/24 h.

17 hydroxystéroïdes : 9,2 mg/24 h.

NÉCROPSIE :

« Le diagnostic d'hémochromatose peut être affirmé ».

Dans le foie et le pancréas, l'infiltration hémossidérinique intense, confirmée par la technique de Perls va de pair avec une cirrhose lobulante nette.

Dans le myocarde, infiltration hémossidérinique intense avec discret épaississement fibreux des cloisons interfasciculaires. (Pr CABANNE).

Observation n° 6

Dossier n° 59 — 690 H. — Monsieur LA., 70 ans, hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour adénopathie cervicale, le 21 août 1959.

ANTÉCÉDENTS :

Ethylisme chronique (plus d'un litre de vin par jour).

HISTOIRE CLINIQUE :

Ce malade présente :

- 1°) — Une adénopathie cervicale haute, régulière, non douloureuse, paraissant fixée, dont une biopsie fit le diagnostic de réticulopathie maligne (Pr CABANNE) et pour laquelle un traitement radiothérapique fut institué.
- 2°) — Des signes en faveur d'une hémochromatose :
 - Mélanodermie généralisée, intense, surtout marquée au niveau de la face, des mains, des organes génitaux. Cette pigmentation existe depuis 1917 ; à cette date, le Professeur RAMON a fait le diagnostic d'hémochromatose.
 - Hépatomégalie débordant le rebord costal de 2 travers de doigt.
 - Hypotension à 11/6 avec asthénie.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidérémie : 276 γ %
 Coefficient de saturation : 0,52
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Globale :
 - B.S.P. Rétention 40 % — 15' après l'injection
 - Rétention 20 % — 25' après l'injection
 - Clearance B.S.P. : 6 %
 - Partielle :
 - Syndrome hépatoprive
 - Sérum-albumine : 45 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,45
 - Taux de prothrombine : 72 %
 - Cholestérol : 1,2 g %

- Syndrome inflammatoire
 - Gros: 1,65 ml — Hanger: + — Mac Lagan: 3,5 div.
 - Wunderly: + — Kunkel: 22 div. — Rouge colloïdal: +
 - Electrophorèse: Albumine: 42,05 %
 - Globuline α 1: 0,95 %
 - α 2: 14,95 %
 - β : 14,95 %
 - γ : 27,10 %
 - Rapport A/G: 0,72
- Syndrome de cytolyse
 - Transaminases TGO: 1,04 U. — TGP: 1,7 U.
- Syndrome de cholostase
 - Bilirubine totale: 7 mg % (indirecte)
- Hyperglycémie provoquée:
 - 1,35 — 2,12 — 2,09 — 1,95 — 1,80 — 1,74 — 1,36 g %
- Corticostéroïdes
 - 17 cétostéroïdes: 4,2 mg
 - après ACTH: 5,9 mg, 7,2 mg/24 h.
 - 17 hydroxystéroïdes: 2,8 mg
 - après ACTH: 7,7 mg, 13,8 mg/24 h.
- Métabolisme de base: — 14,5 %
- Laparoscopie (Docteur KLEPPING): « Foie non visible à droite en raison de brides multiples. A gauche, foie dur au toucher laparoscopique, très pigmenté, avec de multiples nodules assez fins. Ponction-biopsie ».
- Ponction-biopsie hépatique: « Les fragments de parenchyme hépatique subissent une imprégnation hémossidérinique intense qui intéresse à la fois les hépatocytes généralement normaux, les cellules de Kupffer et les divers constituants des espaces portes. Il existe également sur un fragment du matériel de biopsie, des stigmates de cirrhose. A noter un certain degré de stéatose ». (Pr CABANNE).

EVOLUTION:

A l'occasion de plusieurs hospitalisations successives pour asthénie, anorexie, de **nouveaux bilans et une seconde ponction-biopsie hépatique** sont pratiqués.

- Sidérémie: 216 et 225 γ %
- Coefficient de saturation: 0,48 et 0,81
- Tests hépatiques peu perturbés.
- Tansaminases TGO: 68 U., TGP: 40 U.
- Corticostéroïdes
 - 17 cétostéroïdes: 5,7 mg puis 2,1 mg puis 1,5 mg/24 h.
 - 17 hydroxystéroïdes: 4,6 mg puis 4,5 mg/24 h.
- Aldostérone urinaire: inférieur à 1 γ /24 h. (normale: 1 à 6)
- Oestrogènes urinaires: 2,6 γ /24 h. (normale: 4 à 8)
- Prénandiol urinaire: 0,15 mg/24 h. (normale: 0,2 à 1)
- Ponction-biopsie de foie (24 décembre 1962): « Le diagnostic d'hémochromatose peut être maintenu, car le parenchyme hépatique subit conjointement une fibrose disséquante et une pigmentation hémossidérinique massive. Il faut toutefois remarquer que cette fibrose n'est pas diffuse car un petit fragment obtenu par la ponction en est totalement démun. Les figures de dégénérescence hépatocytaire et de stéatose sont particulièrement rares ». (Pr CABANNE).
- E.C.G. normal jusqu'en décembre 1962. A partir de ce moment, on note un aplatissement de T dans toutes les dérivations.

Le malade est hospitalisé une nouvelle fois en **août 1963** dans un état cachectique qui s'aggrave progressivement et se termine par l'exitus en septembre 1963. Les derniers examens pratiqués donnent les résultats suivants:

- Sidérémie: 133 γ %
- Coefficient de saturation: 0,57
- Exploration fonctionnelle hépatique

- Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine : 32,3 g % — Rapport S.A./S.G. = 0,95
Taux de prothrombine : 64 %
- Syndrome inflammatoire
Gros : 1 ml — Hanger : ++ — Mac Lagan : 7 div.
Wunderly : ++ — Kunkel : 28 div. — Rouge colloïdal : +++
- Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO : 46,5 U. — TGP : 69 U.
- Syndrome de cholestase
Bilirubine totale : 50 mg %
» directe : 27 mg %
» indirecte : 23 mg %

Observation n° 7

Monsieur G., âgé de 54 ans, est suivi par l'un de nous (Professeur CORTET) depuis 10 ans.

ANTÉCÉDENTS :

- Ethylisme modéré (1 litre de vin par jour)

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- **En 1953 :** découverte d'une hépatomégalie de 3 travers de doigt à l'occasion d'un examen médical motivé par de petits troubles digestifs (ballonnements post-prandiaux, diarrhée, nausées), accompagnés de signes généraux : amaigrissement, asthénie, insomnie.
- **Janvier 1956 :** douleurs de l'hypochondre droit avec irradiation à l'épaule, entraînant des radiographies de la vésicule qui se révèle normale.
- **Juillet 1962 :** le malade consulte à nouveau pour de petits troubles digestifs : état dyspeptique, diarrhée. L'examen note alors :
 - la persistance d'un gros foie qui serait en outre un peu irrégulier,
 - un teint un peu gris.

L'INTERROGATOIRE décèle :

- une diminution de la puissance sexuelle depuis 1 an.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidérémie : 101 γ % (9-8-62) — 250 γ % (15-12-62)
- Pas de sucre dans les urines.
- Biopsie hépatique (29-11-1962) : L'aspect est celui d'une cirrhose débutante avec pigmentation brunâtre massive. Le pigment brunâtre qui infiltre les hépatocytes, les cellules de Kupffer et l'épithélium des canalicules biliaires, se colore intensément en bleu de Prusse par la technique de Perls. Il s'agit donc d'un pigment ferrique et le diagnostic d'hémochromatose peut être affirmé. (Professeur CABANNE).

ENQUÊTE FAMILIALE :

Portant sur 2 frères et 2 sœurs du malade

Monsieur G. Albert	Sidérémie : 308 γ %
Monsieur G. Paul	» : 270 γ %
Madame B. Jeanne	» : 191 γ %
Madame V. Yvonne	» : 148 γ %

Observation n° 8

Dossier n° 61 — 46 H. — Monsieur E., 33 ans, hospitalisé le 21 janvier 1961 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour hépatomégalie, diabète, asthénie, amaigrissement.

ANTÉCÉDENTS:

- Ictère à l'âge de 15 ans
- Pas d'intoxication éthylique.

HISTOIRE DE LA MALADIE:

- Hépatomégalie découverte en 1959, accompagnée de crises douloureuses de la région hépato-vésiculaire.
- Pigmentation cutanée généralisée, de teinte brun-grisâtre, à reflet métallique, prédominant au niveau des régions découvertes et des organes génitaux. Pas de pigmentation muqueuse. Cette mélanodermie est constatée en même temps que l'hépatomégalie.
- Diabète de découverte récente (2 mois avant l'hospitalisation) acido-cétosique au début, nécessitant 60 U. d'Insuline ordinaire, puis équilibré avec 15 U. d'Insuline ordinaire par jour.
- Troubles endocriniens: perte de la libido 1 mois avant l'hospitalisation et nette diminution de la pilosité.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidérémie: 250, 185 et 200 γ %
Coefficient de saturation: 0,50, 0,43 et 0,44
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 35 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,4
Taux de prothrombine: 73 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 1,8 ml — Hanger: + — Mac Lagan: 8 div.
Wunderly: + — Kunkel: 17 div. — Rouge colloïdal: 0
 - Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO: 1,44 U. — TGP: 1,20 U.
 - Syndrome de cholostase
Bilirubine totale : 22 mg %
» libre : 14 mg %
» conjuguée: 8 mg %
- Corticostéroïdes
17 céto-stéroïdes: 10,9 mg/24 h.
après ACTH: 11,8 mg, 11,2 mg/24 h.
17 hydrostéroïdes: 17,2 mg/24 h.
après ACTH: 38 mg, 37,7 mg/24 h.
- Oestrogènes urinaires et Prénandiol urinaire normaux
- Métabolisme de base: + 3 %
- Aldostérone urinaire: 32 γ /24 h. (normale: 1 à 6)
- E.C.G.: microvoltage

EVOLUTION:

L'état de ce malade s'altère progressivement; ascite abondante, œdèmes des membres inférieurs, oligurie.

- Coma terminal — Ammoniémie veineuse: 1,4 mg/l.
Ammoniémie artérielle: 1,55 mg/l.

ENQUÊTE FAMILIALE:

	Sidérémie	Coefficient de saturation
Fils du malade	140 γ %	0,38
Frère du malade	210 γ %	0,50

II — HÉMOCHROMATOSES CHEZ LES ÉTHYLIQUES

Observation n° 9

Dossier n° 59 - 1001 H. — Monsieur GEL., 57 ans, hospitalisé le 1^{er} décembre 1959 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour crises douloureuses épigastriques de type solaire.

ANTÉCÉDENTS:

Ethylisme depuis l'âge de 20 ans (1 litre 1/2 par jour).

L'EXAMEN CLINIQUE révèle:

- Une pigmentation au reflet métallique, surtout cutanée, généralisée mais prédominant au niveau des parties découvertes et une pigmentation muqueuse beaucoup plus discrète. Cette mélanodermie serait constitutionnelle.
- Un foie augmenté de volume, dur, douloureux, débordant de 2 travers de doigt le rebord costal.
- Un hypogonadisme: diminution de la libido depuis 6 mois, pilosité pubienne peu accusée, disparition des poils axillaires.
- Cœur normal; E.C.G.: microvoltage.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidérémie: 172, 308 et 230 γ %
Coefficient de saturation: 0,46, 0,55, 0,47
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 39 g % avec rapport S.A./S.G. = 1,39
Taux de prothrombine (moyenne): 55 %
Cholestérol: 1,35 g %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 1,70 ml — Hanger: + — Mac Lagan: 1,5 div.
Wunderly: 0 — Kunkel: 18 div. — Rouge colloïdal: 0
Electrophorèse: Albumine: 46 %
Globuline α 1: 1,8 %
 α 2: 18,9 %
 β : 19,8 %
 γ : 13,5 %
Rapport Albumine/Globuline: 0,85
 - Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO: 1,2 U — TGP: 0,6 U.
 - Syndrome de cholestase
Bilirubinémie totale: 4 mg % (Bilirubine libre)
- Régulation glucidique
Glycosurie intermittente. Hyperglycémie provoquée normale.
- Hypophyse: Gonado-stimulines urinaires normales.
- Corticostéroïdes
17 cétostéroïdes: 7,1 mg
après ACTH: 7,6 mg, 10,4 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 8,2 mg
après ACTH: 8,8 mg, 16,4 mg/24 h.

- Oestrone urinaire: 1 γ /24 h. (Normale: 4 à 8 γ)
- Prénandiol urinaire: inférieur à 0,2 mg/24 h. (Normale: 0,2 à 1 mg)
- Laparoscopie (Docteur KLEPPING): présence d'ascite. Le foie est dur, de teinte rouille, manifestement cirrhotique avec de nombreux nodules de taille variée.
- Ponction-biopsie de foie sous laparoscopie: « Le diagnostic d'hémochromatose peut être retenu. Le parenchyme hépatique se trouve remanié:
 - 1°) — par des travées de sclérose disséquante qui dissocient ses lobules et qui sont riches en lymphocytes ainsi qu'en canalicules biliaires.
 - 2°) — par une infiltration hémossidérinique intense vérifiée par la technique de Perls et intéressant aussi bien les hépatocytes que les cellules de Kupffer ou l'épithélium des voies biliaires.
 A signaler l'absence de stéatose et l'extrême rareté des figures dégénératives hépatocytaires. » (Professeur CABANNE).

EVOLUTION:

Apparition de purpura, œdème des membres inférieurs et ascite.
Exit en coma hépatique.

ENQUÊTE FAMILIALE:

Monsieur G. L. (fils du malade) — Sidéremie: 220 γ %
Coefficient de saturation: 0,46

Monsieur G. R. (fils du malade) — Sidéremie: 240 γ %
Coefficient de saturation: 0,48
Pigmentation cutanée.

Observation n° 10

Dossier n° 60 - 540 H. — Monsieur FO., 50 ans, hospitalisé le 4 juin 1960 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour coma chez un diabétique.

ANTÉCÉDENTS:

- Ethylisme (2 à 3 litres de vin par jour).
- Néphrite aiguë post-infectieuse à 44 ans.

Le coma qui motive l'hospitalisation, se révèle être de nature hypoglycémique (glycémie: 0,33 g %); il nécessite l'injection de 160 ml de sérum glucosé hypertonique pour obtenir le retour à la normale du malade et semble secondaire à un traitement insulinique institué 48 heures auparavant pour un diabète de découverte récente. Ce diabète sera équilibré par la suite avec une dose quotidienne d'Insuline ordinaire variant entre 30 et 45 unités.

L'EXAMEN CLINIQUE met en évidence:

- une pigmentation uniquement cutanée, brun-ardoisé, généralisée mais prédominant au niveau des régions découvertes.
- Un foie augmenté de volume, dur et régulier, débordant de 3 travers de doigt le rebord costal.
- Des troubles endocriniens:
 - Asthénie, hypotension à 8/5
 - Perte de la libido depuis 2 ans, topographie féminine de la pilosité pubienne.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidéremie: 90 γ , 97 γ %
Coefficient de saturation: 0,26, 0,39
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive

- Sérum-albumine: 40 g % avec rapport S.A./S.G. = 1,76
 Taux de prothrombine: 78 %
- Syndrome inflammatoire
 Gros: 2,3 ml — Hanger: 0 — Mac Lagan: 3 div.
 Wunderly: + — Kunkel: 11 div. — Rouge colloïdal: 0
 - Syndrome de cytolyse
 Transaminases TGO: 1,88 U. — TGP: 0,88 U.
 - Syndrome de cholestase
 Bilirubine totale: 3,3 mg % (bilirubine indirecte)
 - Corticostéroïdes
 17 céstéroïdes: 4,6 mg
 après ACTH: 5,3 mg, 6,9 mg/24 heures
 L'étude chromatographique des 17 céstéroïdes urinaires (Technique de Henry et Thevenet par hydrolyse enzymatique) montre une forte diminution de toutes les fractions, plus particulièrement marquée sur les fractions androgènes.
 17 hydrostéroïdes: 7,6 mg
 après ACTH: 15,5 mg, 17,2 mg/24 heures
 - Oestrogènes urinaires: inférieur à 2 γ /24 h. (Normale: 4 à 8 γ)
 - Prégnandiol urinaire normal.

EVOLUTION:

Le 26 octobre 1961, nouvelle hospitalisation pour délirium tremens survenu à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire. L'intoxication éthylique s'est poursuivie; l'équilibre diabétique était obtenu par l'Insuline ordinaire. Mais un nouvel élément s'est ajouté: défaillance cardiaque avec gros cœur tachyarythmique. Exitus.

- Fer sérique: 348 γ %.
 Coefficient de saturation: 0,53
 Le taux de prothrombine est à 37 %
 La bilirubine totale à 10 mg %
 Par ailleurs, les tests d'exploration hépatique sont identiques aux précédents.
- Ponction-biopsie de foie (post-mortem): « L'hémochromatose paraît aussi microscopiquement évidente qu'elle l'était cliniquement: la sclérose est spécialement disséquante et l'infiltration hémossidérinique contrôlée par la technique de Perls se montre partout massive ». (Professeur CABANNE).

ENQUÊTE FAMILIALE:

- Mère pigmentée, décédée de coma diabétique.
 Deux enfants pigmentés sur quatre.
- Monsieur FO. L. (frère du malade) — Fer sérique: 280 γ %
 Coefficient de saturation: 0,52
- Monsieur FO. (fils du malade) — Fer sérique: 229 γ %
 Coefficient de saturation: 0,60

Observation n° 11

Dossier n° 57 - 598 H. — Monsieur VI., 49 ans, hospitalisé le 2 août 1957 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour diabète.

ANTÉCÉDENTS:

- Ethylisme (1 litre de vin et 1 litre de bière par jour)

L'EXAMEN de ce malade révèle la présence de:

- une pigmentation cutanée discrète
- une hépatomégalie
- un diabète de découverte récente, acido-cétosique à l'entrée du ma-

- lade dans le service, équilibré avec 60 U. d'Insuline ordinaire, puis avec 2 comprimés de Dolipol et 10 U. d'Insuline mixte novo par jour.
- une asthénie avec T.A. à 11/8
- une paralysie sciatique poplitée externe gauche d'apparition récente et d'étiologie indéterminée.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidérémie : 214 et 211 γ %
Coefficient de saturation : 0,65
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine : 32 g % — Rapport S.A./S.G. = 0,64
Taux de prothrombine : 58 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros : 1,7 ml — Hanger : + — Mac Lagan : 6 div.
Kunkel : 26 div. — Rouge colloïdal : +
Electrophorèse : Albumine : 42 %
Globuline α 1 : 1 %
 α 2 : 17 %
 β : 18 %
 γ : 22 %
Rapport Albumine/Globuline : 0,72
 - Syndrome de cholostase
Bilirubine totale : 11,7 mg %
» libre : 4,6 mg %
» conjuguée : 7,1 mg %
- Corticostéroïdes
17 cétostéroïdes : 9,2 mg
après ACTH : 14,3 mg, 9,9 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes : 11,04 mg
après ACTH : 12 mg, 11,84 mg/24 h.
- Métabolisme de base : + 2 %
- Ponction-biopsie de foie (Professeur CABANNE) : « Le diagnostic de cirrhose pigmentaire peut être retenu. La cirrhose est évidente. Elle apparaît sous la forme de grosses travées scléreuses qui dissocient les lobules hépatiques. La pigmentation est, pour sa part, véritablement massive. Elle se rencontre partout : ... La technique de Perls donne à tous les grains pigmentaires une couleur bleu de Prusse caractéristique des pigments ferugineux ».
- E.C.G. : microvoltage ; T aplati en D3, VF, VR et V1.

EVOLUTION :

L'équilibre diabétique est rapidement obtenu (2 Dolipol + 10 U. d'Insuline mixte novo). Une implantation de 400 mg de Testostérone apporte une très nette amélioration.

Malade non revu.

ENQUÊTE FAMILIALE :

- Monsieur V. Gérard (fils du malade) — Sidérémie : 84 γ %
Coefficient de saturation : 0,35
- Monsieur V. André (fils du malade) — Sidérémie : 121 γ %
Coefficient de saturation : 0,49

Observation n° 12

Dossier n° 48 - 390 H. — Monsieur GUI., 58 ans, hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour érysipèle de la face

ANTÉCÉDENTS:

- Ethylisme (6 litres de vin par jour jusqu'en 1939; plusieurs litres quotidiens ensuite).
- Chancres syphilitiques en 1919.
- Aortite en 1948 (BW négatif, Nelson négatif).

HISTOIRE DE LA MALADIE:

- 1948: glycosurie discrète, retrouvée de façon intermittente par la suite.
- 1952: découverte d'un gros foie avec subictère.
- 1956: apparition d'une pigmentation cutanée progressive.
- Manifestations endocriniennes: involution sexuelle avec troubles marqués de la pilosité.

EVOLUTION:

- Décembre 1956: infarctus du myocarde.
- 1957: néoplasme rénal droit révélé par une hématurie. Néphrectomie. Décès post-opératoire.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidéremie: 173 γ %
Coefficient de saturation: 1
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Globale:
Galactosurie provoquée par ingestion de 40 g de galactose.

	Taux d'élimination	Quantité absolue de galactose éliminée
Deux 1 ^{res} heures	3,1 g ‰	0,54 g
Les 2 heures suivantes	15,6 g ‰	3,43 g
Les 6 heures suivantes	traces	traces
Les 14 heures suivantes	0	0

— Partielle:

- Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 36,6 g ‰ — Rapport S.A./S.G. = 0,57
Taux de prothrombine (moyenne): 60 %
- Syndrome inflammatoire
Gros: 1,6 ml — Hanger: ++ — Mac Lagan: 3,4 div.
Wunderly: + — Kunkel: 17 div. — Rouge colloïdal: 0
Electrophorèse: Albumine: 36,6 %
Globuline α 1: 2,8 %
 α 2: 8,2 %
 β : 24 %
 γ : 28,4 %
Rapport Albumine/Globuline: 0,57

- Syndrome de cholostase

Bilirubine libre : 10 mg %
» conjuguée: 6,3 mg %

— Corticostéroïdes

17 cétostéroïdes: 4 mg
après ACTH: 5,7 mg, 4,6 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 1,1 mg
après ACTH: 2,8 mg, 3 mg/24 h.

- Ponction-biopsie de foie (Professeur KUHN): « Il s'agit d'une cirrhose pigmentaire. Les lésions sont particulièrement accusées, le pigment est abondant ».

ENQUÊTE FAMILIALE:

4 enfants	Sidérémie	Coefficient de saturation
GUI. J.	78 γ %	0,38
GUI. Re.	87,5 γ %	0,46
GUI. Ro.	135 γ %	0,64
GUI. Hélène	48 γ %	0,17

Observation n° 13

Dossier n° 59 - 164 H. — Monsieur Bl., 63 ans, hospitalisé le 3 mars 1959 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour diabète.

ANTÉCÉDENTS:

Syphilis en 1912, traitée par mercure puis novarsenobenzol.
Sérologie positive.
Rétrécissement urétral.
Ethylisme chronique (1,5 à 2 litres de vin par jour).

HISTOIRE DE LA MALADIE:

- Diabète découvert en 1952, lors d'un examen systématique et mal traité jusqu'en mars 1959. Diabète non acidocétosique facilement équilibré par 3 comprimés de Dolipol.
- Foie augmenté de volume et dur, découvert en juin 1958. Décompensation cirrhotique ictéro-ascitique en août 1959 avec précoma hépatique.
- Nouvelle poussée ascitique avec hémorragie digestive en octobre 1959, entraînant coma hépatique et exitus.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidérémie: 90 γ %, 114 γ %
Coefficient de saturation: 0,31, 0,43
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 30 g % — Rapport S.A./S.G. = 0,7
Taux de prothrombine: 44 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 1,2 ml — Hanger: ++ — Mac Lagan: 4 div.
Wunderly: ++ — Kunkel: 31 div. — Rouge colloïdal: ++
 - Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO: 1,32 U. — TGP: 0,88 U.
 - Syndrome de cholostase
Bilirubine totale : 30 mg %
» libre : 3 mg %
» conjuguée: 27 mg %
- Cœur cliniquement normal. — E.C.G.: microvoltage de l'onde rapide.
T aplati dans toutes les dérivations.

NÉCROPSIE:

- Foie: « Cirrhose pigmentaire caractéristique, encore reconnaissable, malgré l'abondance des nappes d'autolyse. A la fibrose disséquante qui est grossièrement de type annulaire, s'ajoute en effet une infiltration hémossidérinique relativement importante qui intéresse à la fois les hépatocytes, les cellules de Kupffer et l'épithélium des canaux biliaires ». (Professeur CABANNE).

Observation n° 14

Dossier n° 59 - 130 H. — Monsieur BE., 62 ans, hospitalisé le 25 mars 1959 dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour cirrhose.

ANTÉCÉDENTS :

Fièvre typhoïde en 1914.

Intoxication par le plomb en 1952 avec anémie à 2.800.000 (?).

En 1954, à l'occasion d'une plaie de la jambe qui cicatrise mal et lentement, découverte d'une glycosurie à 8 g % qui devient nulle avec un régime approprié.

En février 1959, diabète non acidocétosique équilibré par 1 comprimé 1/2 de Dolipol.

A l'entrée du malade dans le service, un mois plus tard, on note une altération de l'état général, une mélanodermie, un gros foie avec sub-ictère des conjonctives.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidérémie: 182 γ %, 254 γ %
Coefficient de saturation: 0,54, 0,55
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 29 g % — Rapport S.A./S.G. = 0,97
Taux de prothrombine: 86 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 1,5 ml — Hanger: + — Mac Lagan: 2 div.
Wunderly: + — Kunkel: 21 div. — Rouge colloïdal: +
Electrophorèse: Albumine: 54,6 %
Globuline α 1: 3,8 %
 α 2: 3,8 %
 β : 13,6 %
 γ : 24,2 %
Rapport A/G = 1,2
 - Syndrome de cholostase
Bilirubine totale: 40 mg % (bilirubine conjuguée)
- Corticostéroïdes
 - 17 cétostéroïdes: 7,7 mg
après ACTH: 8,1 mg, 10,3 mg/24 h.
 - 17 hydroxystéroïdes: 6,2 mg
après ACTH: 18,2 mg, 20,6 mg/24 h.
- Métabolisme de base: + 8 %
- E.C.G.: normal
- Ponction-biopsie de foie (Professeur CABANNE): « Les fragments sont trop petits pour qu'un diagnostic formel puisse être porté. Il est toutefois possible qu'il s'agisse d'une hémochromatose car les hépatocytes, parfois stéatosiques et dégénératifs, subissent une infiltration pigmentaire hémossidérinique massive, confirmée par la technique de Perls. Il existe de plus quelques fines travées de sclérose ».

ÉVOLUTION :

- Exit.

Observation n° 15

Dossier n° 56 - 636 H. — Monsieur RO., 54 ans, hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN), le 5 juillet 1956, pour ascite.

ANTÉCÉDENTS :

Ethylisme chronique depuis l'âge de 20 ans (bière et Vodka).
A partir de 1932, 2 à 3 litres de vin par jour.

A L'EXAMEN on note :

- une pigmentation bistre, grisâtre, généralisée, mais plus intense au niveau de la face et de la région dorsale des mains et avant-bras. Quelques taches ocres sur la muqueuse buccale et sur la langue.
- Le foie n'est pas perçu en raison d'une ascite importante.
- Le cœur est cliniquement normal. E.C.G. : normal.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidérémie : 160 γ %
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Taux de prothrombine : 45 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros : 1,5 ml — Hanger : + — Mac Lagan : 5 div.
Wunderly : +++ — Kunkel : 12 div. — Rouge colloïdal : +
- Hyperglycémie provoquée : 0,88 — 1,56 — 1,24 — 1,15 — 0,92 — 0,88 g %
- Ponction-biopsie de foie (Professeur KUHN) : « Les coupes montrent les lésions caractéristiques d'une cirrhose éthylique pigmentaire avec disposition annulaire de la sclérose et pigmentation ».

ÉVOLUTION :

- Favorable pendant l'hospitalisation sous l'effet du Cortancyl, des perfusions de plasma et du traitement vitaminique habituel. Malade non revu.

Observation n° 16

Dossier n° 63 - 39 H. — Monsieur LA., 42 ans, est hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur CORTET), le 26 janvier 1963, pour bronchite.

ANTÉCÉDENTS :

Ethylisme chronique (2 à 3 litres de vin par jour).
Bronchite chronique.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- 1960 : hospitalisation dans un autre service où est porté le diagnostic de cardiopathie rhumatismale (aucun antécédent de R.A.A.) ; découverte d'un gros foie.
- Été 1962 : œdème des membres inférieurs.
- Janvier 1963 : bronchite aiguë.

L'EXAMEN CLINIQUE met en évidence à ce moment :

- un teint gris métallique discret
- une hépatomégalie de 4 travers de doigt
- un gros cœur avec modifications électrocardiographiques (bloc de branche droit incomplet, ondes T négatives dans les dérivations précordiales).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidérémie : 73 γ %
Coefficient de saturation : 0,42
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine : 36 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,37
Taux de prothrombine : 94 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros : 1,85 ml — Hanger : 0 — Mac Lagan : 1,5 div.
Wunderly : 0 — Kunkel : 3 div. — Rouge colloïdal : 0
 - Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO : 25 U. — TGP : 25 U.
 - Syndrome de cholestase
Bilirubine totale : 1 mg % (Bilirubine indirecte)
- Laparoscopie (Prof. Agr. KLEPPING) : Foie présentant de petites irrégularités de surface, légèrement mamelonnées, d'aspect brillant, évoquant l'hépatite éthylique.
- Ponction-biopsie de foie (3 tentatives) : « Bien que le fragment soit une fois de plus très petit, le diagnostic d'hémochromatose peut être retenu car il existe une association de fibrose disséquante et d'infiltration hémossidérinique. Cette dernière contrôlée par la technique de Perls est diffuse et intéresse aussi bien les hépatocytes que l'épithélium des rares canalicules biliaires aperçus ». (Professeur CABANNE).

TRAITEMENT ET ÉVOLUTION :

Amélioration subjective par le traitement vitaminique et le Cortancyl qui a été prescrit sous couvert de Rimifon, car il existe à la radiographie pulmonaire des images de calcifications parenchymateuses apicales.

Revu en mai 1963 : « Se sent bien », continue à prendre Cortancyl et Rimifon. N'a pas cessé son imprégnation éthylique.

ENQUÊTE FAMILIALE :

Madame LA. (mère du malade)

Sidérémie : 70,55 γ % — Coefficient de saturation : 0,31

Madame S. (sœur du malade)

Sidérémie : 132 γ % — Coefficient de saturation : 0,56

Observation n° 17

Monsieur BI., 43 ans, est adressé à l'un de nous (Prof. Agr. KLEPPING) par son médecin traitant, en août 1962, avec le diagnostic de cirrhose éthylique.

ANTÉCÉDENTS :

Pleurésie sérofibrineuse droite à 18 ans.

Grand éthylique (vin — bière).

Le malade accuse depuis plusieurs mois, une altération progressive de l'état générale avec asthénie profonde.

A L'EXAMEN, on note :

- une mélanodermie très importante dont il est difficile de préciser la date d'apparition ; il semble que depuis longtemps ce sujet ait un teint mat. Cette pigmentation intéresse la peau et la muqueuse buccale.
- Le foie est gros débordant de 3 travers de doigt les fausses côtes.
- La tension artérielle est à 80 mm de mercure.

L'INTERROGATOIRE permet de mettre en évidence une diminution importante et récente de la libido.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

- Sidéremie: 225 γ %
Coefficient de saturation: 0,94
- Test de floculation: ++
- Glycémie: 0,70 g ‰
- Corticostéroïdes urinaires
17 cétostéroïdes: 1 mg/24 h.
après ACTH: 7,3 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 0,76 mg/24 h.
après ACTH: 1,75 mg/24 h.
- La radiographie pulmonaire montre un cul-de-sac costo-diaphragmatique droit partiellement comblé. Il n'y a pas de calcification surrénalienne.
- La ponction-biopsie de foie n'est pas faite, mais il semble que le diagnostic d'hémochromatose chez un éthylique ne puisse faire de doute en raison du contexte clinique et des résultats biologiques. La singularité de cette hémochromatose est constituée par l'importance de l'atteinte surrénalienne.

EVOLUTION :

Après traitement hormonal (Hydrocortisone: 10 mg — DOCA: 10 mg tous les 10 jours — Testostérone retard: 100 mg tous les 10 jours) et sevrage éthylique strict, l'état de ce malade s'est transformé: l'asthénie a disparu; la tension artérielle s'est stabilisée autour de 130; la puissance sexuelle est réappare; le volume du foie et la mélanodermie ont légèrement régressé.

Le malade a été revu en septembre 1963. Les tests de floculation étaient normaux à cette époque. Une ponction-biopsie hépatique a été pratiquée: « Matériel très peu abondant. L'un des minimes fragments est centré par un espace porte fibrosé et infiltré par quelques éléments lymphocytaires. Les hépatocytes sont atteints d'une stéatose peu importante et présentent par place des altérations dégénératives. Après technique de Perls, les hépatocytes, les cellules de Kupffer et le conjonctif de l'unique espace porte observé sont infiltrés d'assez nombreux grains de pigment hémossidérinique ». (Docteur MICHIELS).

ENQUÊTE FAMILIALE :

Ce malade a un fils de 16 ans qui a été examiné; il présente:

- une pigmentation discrète mais indiscutable sans atteinte des muqueuses.
- un foie perçu à l'inspiration profonde, sensible.
- la tension artérielle est à 130/80, l'auscultation cardiaque est normale.

Le fer sérique a été dosé: il s'élève à 310 γ %, mais avec un coefficient de saturation de 0,48. Il n'a pas été fait de biopsie hépatique.

Observation n° 18

Dossier n° 59 - 371 H. — Monsieur GO., 67 ans, hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN), le 10 mai 1959, pour insuffisance respiratoire.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

Mère et nièce pigmentées.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS :

Bronchites à répétition.
Ethyisme (plus d'un litre de vin par jour).

HISTOIRE CLINIQUE :

- En juin 1959, au cours de son hospitalisation pour insuffisance respiratoire chronique, sont remarquées :
 - une pigmentation cutanée très prononcée, surtout au niveau des parties découvertes. Pas de pigmentation muqueuse.
 - une hépatomégalie douloureuse à la palpation et débordant le rebord costal de 2 travers de doigt.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES: (Mai-Juin 1959)

- Sidérémie: 189 γ %
Coefficient de saturation: 0,44
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 34 g % — Rapport S.A./S.G. = 1,36
Taux de prothrombine: 100 %
 - Syndrome inflammatoire
Gros: 2,7 ml — Hanger: 0 — Mac Lagan: 1,5 div.
Wunderly: 0 — Kunkel: 15 div. — Rouge colloïdal: 0
 - Syndrome de cholestase
Bilirubine totale: 17 mg % (Bilirubine directe)
- Corticostéroïdes
17 céstéroïdes: 5,7 mg
après ACTH: 6,5 mg, 9,4 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes: 4,3 mg
après ACTH: 5,5 mg, 9,3 mg/24 h.
- E.C.G.: axe droit — hypertrophie auriculaire droite.
- Ponction-biopsie de foie (Professeur CABANNE): « Hémosidérose hépatique sans hémochromatose. Le pigment ferrugineux coloré en bleu de Prusse par la technique de Perls se dispose de manière prédominante dans les régions périportales des lobules. Ces derniers sont généralement formés d'hépatocytes normaux. Il existe cependant, en divers points, des figures variées d'anisocytose et d'anisocaryose. A noter une discrète hyperplasie kupfférienne et de très rares stigmates de dégénérescence granuleuse ou vacuolaire des cellules hépatiques. Absence de stéatose ».
- **En octobre 1962, nouvelle hospitalisation** à la suite d'une hémoptysie de petite abondance avec altération de l'état général. A ce moment, un nouveau bilan de l'hémochromatose est pratiqué.
 - Sidérémie: 123 et 144 γ %
Coefficient de saturation: 0,59
 - Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
Sérum-albumine: 30 g % — Rapport S.A./S.G. = 1
Taux de prothrombine: 63 %
 - Syndrome inflammatoire
Tests hépatiques identiques à ceux de juin 1959
 - Syndrome de cytolyse
Transaminases TGO: 32 U. — TGP: 11 U.
 - Syndrome de cholestase
Bilirubine totale: 2 mg % (Bilirubine indirecte)
 - Hyperglycémie provoquée perturbée:
1,04 — 2,50 — 2,44 — 2,17 — 1 — 0,92 g %
 - Nouvelle ponction-biopsie de foie (Professeur CABANNE): « L'aspect histologique du parenchyme hépatique demeure, cette fois encore, celui d'une stricte hémosidérose sans dégénérescence et sans le moindre stigmate de cirrhose. La pigmentation est nette, diffuse, prend le bleu de Prusse et respecte la plupart des cellules de Kupffer ».

Malade non revu.

Observation n° 19

Dossier n° 55 - 900 H. — Monsieur RO., 47 ans, hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur P. ETIENNE-MARTIN) pour intoxication éthylique.

ANTÉCÉDENTS:

Ethylisme chronique (2 litres de vin par jour)

HISTOIRE DE LA MALADIE:

- **Septembre 1955:** signes évidents d'intoxication éthylique avec gros foie débordant de 2 travers de doigt le rebord costal et subictère des conjonctives. Ponction-biopsie de foie: « Fibrose disséquante; imprégnation pigmentaire hémossidérinique de moyenne intensité, se colorant intensément au bleu de Prusse par la technique de Perls. Figures relativement peu nombreuses de dégénérescence pigmentaire et de stéatose ». (Professeur CABANNE).

Présence de sucre dans les urines. Glycémie à jeun: 1,4 g %

Cure de désintoxication à l'Espéral.

- **Janvier 1957:** apparition d'un diabète non acido-cétosique qui sera équilibré par 2 comprimés de Dolipol par jour. Persistance de l'hépatomégalie. Plus de signe d'imprégnation éthylique.
 - Mélanodermie discrète.
 - Cœur normal. — E.C.G. normal.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

- Sidéremie: 138 γ %
- Exploration fonctionnelle hépatique
 - Syndrome hépatoprive
 - Taux de prothrombine: 70 %
 - Syndrome inflammatoire
 - Gros: 1,9 ml — Hanger: ++ — Mac Lagan: 7,5 div.
 - Wunderly: + — Kunkel: 15 div. — Rouge colloïdal: ++
 - Electrophorèse: Albumine: 53,7 %
 - Globuline α 1: 2,2 %
 - α 2: 6,4 %
 - β : 10,4 %
 - γ : 27,3 %
 - Rapport A/G = 1,16
- Ponction-biopsie de foie (Professeur CABANNE): « Le matériel de biopsie est assez comparable à celui de septembre 1955 avec une stéatose peu intense. S'il fallait établir une différence entre les deux tableaux lésionnels, je dirais que, paradoxalement, l'infiltration hémossidérinique est plus discrète en 1957 qu'en 1955 ».

Malade non revu.

CONCLUSIONS

L'étude clinique, biologique, anatomo-pathologique et génétique de 19 observations d'hémochromatoses primitives et « secondaires » observées chez des éthyliques nous a permis d'établir les conclusions suivantes :

Il est impossible sur des considérations cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques de différencier formellement l'hémochromatose idiopathique de l'hémochromatose dite secondaire. Seules les circonstances étiologiques, c'est-à-dire la notion d'une intoxication éthylique évidente, est en faveur du caractère secondaire de la maladie.

Un tel critère nous a paru insuffisant et il nous a semblé que l'étude génétique permettait d'apporter un élément parfaitement valable à ce problème.

Parmi les hémochromatoses observées chez les éthyliques, et qui ont pu être étudiées dans notre série, 50 % présentent une perturbation familiale du métabolisme ferrique.

Dans ces conditions, si l'existence d'une hémochromatose succédant à une cirrhose éthylique est anatomiquement prouvée grâce à quelques rares observations privilégiées, il nous semble logique de penser que, beaucoup plus fréquemment qu'il n'est classique de le reconnaître, l'éthylisme ne fait que révéler une hémochromatose latente.

Aussi, faut-il admettre la nécessité d'un terrain prédisposé. L'étude génétique permet d'attribuer à celui-ci un caractère héréditaire : l'hémochromatose idiopathique s'observerait chez les homozygotes alors que l'hémochromatose tardive, témoin d'un hétérozygotisme, ne serait révélée qu'à la faveur d'une agression supplémentaire, telle qu'une intoxication éthylique prolongée.

VU, le Doyen :
Prof^r J.-F. CIER

Le Président de la Thèse :
Prof^r LEVRAT

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 6 Mars 1964

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J. et ROMANI J.D.
L'atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (Pancréas excepté). Etude de 6 cas.
Sem. Hôp. Paris, 1961, **37**, 2237-46.
- 2 — ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J. et BATAILLE R.
Taches ardoisées gingivales dans un cas d'hémochromatose. Etude histologique, sidérose osseuse.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, **78**, 1060-1.
- 3 — ALTHAUSEN T.L., DOIGT R.K., WEIDEN S., MOTTERAM R., TURNER C.N. et MOORE A.
Hemochromatosis; investigations of 23 cases, with special reference of etiology, nutrition, iron metabolism and studies of hepatic and pancreatic function.
Arch. Int. Med., 1951, **88**, 553-70.
- 4 — ANDRÉ J.
Le démembrement des hémochromatoses.
Rev. Int. Hépat., 1961, **11**, 113-74.
- 5 — ARON E., PAOLETTI C., JOBARD P. et GOSSE Ch.
Recherches expérimentales sur la cytosidérose au vin.
Arch. Mal. App. Dig., 1961, **50**, 745-50.
- 6 — AZERAD E.
Le diabète bronzé.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, **30**, B 25-31.
- 7 — AZERAD E., TUBIANA M., ROSSELIN G., KONDAKIS X., LUBETZKI J. et GHATA J.
Etude du comportement du fer radio-actif dans l'hémochromatose et la cirrhose alcoolique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1960, **76**, 664-9.
- 8 — AZERAD E., LUBETZKI J. et ROSSELIN G.
Les aspects endocriniens de l'hémochromatose idiopathique.
Le diabète, 1963, **11**, 15-9.
- 9 — AZERAD E. et LUBETZKI J.
Evolution particulière de l'insuffisance endocrinienne et syndrome de Sheehan terminal dans une hémochromatose idiopathique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, **144**, 777-89.
- 10 — BANNERMAN R.M., CALLENDER S.T. et WILLIAMS D.L.
Effect of desferrioxamin and D.T.P.A. in iron overload.
Brit. Med. J., 1962, **4**, 1573-7.
- 11 — BASTENIE P.A. et PIRART J.
Hémochromatose et diabète.
Les hémochromatoses, p. 399-407 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 12 — BASTIDE R.
Contribution à l'étude clinique de la cirrhose pigmentaire.
Thèse Méd. Lyon, 1956.
- 13 — BEALE R.N., BOSTROM J.O. et TAYLOR R.F.
Improved rapid methods for the determination of iron content and binding capacity of serum.
J. Clin. Path., 1962, **15**, 156-60.
- 14 — BECKER D. et MILLER M.
Presence of diabetic glomerulo-sclerosis in patients with hemochromatosis.
New Engl. J. Med., 1960, **263**, 367-73.

- 15 — BELL E.T.
The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis and to diabetes mellitus.
Diabetes, 1955, 4, 435-68.
- 16 — BENHAMOU J.P., HARTMAN L. et FAUVERT R.
Le fonctionnement du foie dans l'hémochromatose.
Rev. Int. Hépat., 1955, 5, 13-39.
- 16a — BERCU S.
Les accidents vésiculaires de la cirrhose bronzée.
Thèse Méd. Paris, 1936.
- 17 — BERK J.E. et LIEBER M.M.
Primary carcinoma of liver in hemochromatosis.
Am. J. Med. Sc., 1941, 202, 708-24.
- 18 — BERTOLANI F. et SQUADRINI F.
Le foie dans quelques formes de sidérose expérimentale; observations histomorphologiques et histochimiques.
Rev. Int. Hépat., 1956, 6, 389-418.
- 19 — BERTOLANI F. et COPPO M.
Etude pathogénique de l'atteinte hépatique dans les sidéro-chromatoses.
Arch. Mal. App. Dig., 1959, 48, 151-64.
- 20 — BEZANÇON F., GENNES L. De, DELARUE J. et OUMANSKY
Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1932, 48, 967-74.
- 21 — BESSIS M. et BRETON-GORIUS J.
Trois aspects du fer dans les coupes d'organes examinées au microscope électronique.
C.R. Acad. Sc., 1957, 245, 1271.
- 22 — BESSIS M. et BRETON-GORIUS J.
Différents aspects du fer dans l'organisme:
I — Ferritine et micelles ferrugineuses.
J. Biophys. Bioch. Cytol., 1959, 6, 231-39.
II — Différentes formes de l'hémossidérose.
J. Biophys. Bioch. Cytol., 1959, 6, 240.
- 23 — BESSIS M. et CAROLI J.
A comparative study of hemochromatosis by electron microscopy.
Gastroenterology, 1959, 37, 538.
- 24 — BEUTLER E., FAIRBANKS V.F. et FAHEY J.L.
Clinical disorders of iron metabolism, New-York, 1963.
- 25 — BOIVIN P., BESSON R., HARTMANN L. et FAUVERT R.
Les transaminases du sérum en pathologie hépato-biliaire.
Rev. Fr. Et. Clin. et Biol., 1959, 4, 349-62.
- 26 — BOTHWELL T. H., VAN DOORN-WITTKAMPF H., PREEZ M. L. Du et ALPER T.
The absorption of iron. Radio-iron studies in idiopathic hemochromatosis, malnutritional cytosiderosis and transfusional hemosiderosis.
J. Lab. Clin. Med., 1953, 41, 3-15.
J. Lab. Clin. Med., 1953, 41, 836-48.
- 27 — BOTHWELL T.H., ELLIS B., VAN DOORN-WITTKAMPF et ABRAHAMS O.
Radio-iron studies in hemochromatosis.
J. Lab. Clin. Med., 1955, 45, 167.
- 28 — BOTHWELL T.H., COHEN I., ABRAHAMS O.L. et PEROLD S.
A familial study in idiopathic hemochromatosis.
Am. J. Med., 1959, 27, 730-8.

- 29 — BOTHWELL T.H., JACOBS P. et TORRANCE J.D.
Studies on the behaviour of transferrin in idiopathic haemochromatosis.
S. Afr. J. Med., 1962, **27**, 35-9.
- 30 — BOUCHUT L., LEVRAT M., FROMENT R. et LORAS O.
Les complications cardiaques des cirrhoses pigmentaires. Myocardite pigmentaire.
J. Méd. Lyon, 1935, **16**, 611.
- 31 — BOULET P., MIROUZE J., BARJON P., FABRE S. et CHAPEL A.
Hémochromatose et diabète. A propos de 25 cas.
Diabète, 1962, **10**, 51-3.
- 32 — BOULIN R.
Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé.
Presse Méd., 1945, **53**, 326-7.
- 33 — BOULIN R., UHRY P. et CHEMINEAU
Coproporphyrinurie et diabète bronzé.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, **63**, 211.
- 34 — BOULIN R. et BAMBERGER J.
L'hémochromatose familiale.
Sem. Hôp. Paris, 1953, **29**, 3153-62.
- 35 — BRADLOW B.A., DUNN J.A. et HIGGINSON J.
The effect of cirrhosis on iron storage.
Amer. J. Pathol., 1961, **39**, 221-37.
- 36 — BRICK I.B.
Liver histology in six asymptomatic siblings in a family with hemochromatosis: genetic implications.
Gastro-enterology, 1961, **40**, 210-4.
- 37 — BRUCKMANN G. et ZONDECK S.G.
Iron, copper and manganese in human organs at various ages.
Biochem. Journ., 1939, n° 33, 1845.
- 38 — BRUNNER H.E., FRICK P.G. et HITZIG W.H.
Familiäre Hämochromatose. Stoffwechseluntersuchungen der Frühphase mit Fe 59.
Schweiz. Med. Wschr., 1961, **91**, 1205-7.
- 39 — BYRD R.B. et COOPER T.
Hereditary iron-loading anemia with secondary hemochromatosis.
Ann. Int. Med., 1961, **55**, 103-23.
- 40 — CACHERA R. et LAMOTTE M.
Myxœdème avec atteinte du système nerveux central au cours d'une cirrhose pigmentaire.
Ann. Endocr., 1948, **9**, 366-68.
- 40a — CACHERA R.
Rôle respectif du foie et des endocrines dans la pathogénie de l'œdème hépatique.
Acta Méd. Belg., 1952, **3**, 145.
- 41 — CACHERA R. et DARNIS F.
Rapport entre pancréas et foie dans les hémochromatoses.
Rev. Int. Hépat., 1956, **6**, 163-88.
- 42 — CACHIN M., PERGOLA F., LEVILLAIN R. et DEBESSE B.
Hépatosidérose et hémochromatose secondaire des alcooliques. Intérêt de la gastro-biopsie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1956, **72**, 701-5.
- 43 — CACHIN M., PERGOLA F., LEVILLAIN R., LELUC R. et DEBESSE B.
L'hémochromatose secondaire des alcooliques. Problèmes théoriques et diagnostic clinique.
Sem. Hôp. Paris, 1957, **33**, 3174-84.

- 44 — CACHIN M., PERGOLA F., DEBESSE B. et LEVILLAIN R.
Cirrhoses alcooliques et hémochromatoses.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, **74**, 530-9.
- 45 — CACHIN M., PERGOLA F. et LEVILLAIN R.
Relations entre l'alcoolisme et l'hémochromatose.
Bull. Acad. Suisse Méd., 1960, **16**, 53-64.
- 46 — CACHIN M. et GODEAU P.
Les hémochromatoses.
Cœur et Méd. Int., 1962, **1**, 267-78.
- 47 — CACHIN M., PERGOLA F. et VERON P.
Hémochromatose et alcoolisme.
Sem. Hôp. Paris, 1962, **38**, 1773-7.
- 48 — CAMPANACCI D.
Rôle des glandes endocrines dans l'hémochromatose.
Sem. Hôp. Paris., Arch. Biol. Méd., 1954, **30**, B 164 - 72.
- 49 — CARNOT P. et CAROLI J.
Hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1932, **48**, 929-35.
- 50 — CAROLI J. et ETEVE J.
Le foie dans les hémochromatoses.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, **30**, B 19 - 24.
- 51 — CAROLI J. et ANDRÉ J.
Les hémochromatoses secondaires aux maladies du foie.
Les hémochromatoses, p. 109-33 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 52 — Case record of the Massach. Gener. Hosp.
New Engl. J. Med., 1953, **249**, 855-59.
- 53 — CAZAL P. et MIROUZE J.
Etude histo-pathologique des surcharges sidériques en hépatologie.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1958, **6**, 845-55.
- 54 — CAZAL P. et PAGES A.
Etude anatomo-pathologique des sidéroses diffuses.
Les hémochromatoses, p. 35-49 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 55 — CHABOT J. et ALBEAUX-FERNET M.
Hémochromatose et thyroïde.
Les hémochromatoses, p. 369-78 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 56 — CHAFFIEL P.
Valeur clinique de la ponction-biopsie du foie.
(Etude de 40 observations).
Thèse Méd. Lyon, 1950.
- 57 — CHATAGNON C. et CHATAGNON P.
A propos du fer sérique après des petites ponctions veineuses répétées.
Ann. Biol. Clin., 1961, **19**, 873-6.
- 58 — CHENDEROVITCH J. et CAROLI J.
La micro-angioradiographie du foie et de la rate.
Rev. Int. Hép., 1956, **6**, 907-77.
- 59 — CHICHE P., CARAMANIAN M., GODEAU P., GEORGES R. et LUCCHINI B.
Hémochromatose avec insuffisance cardiaque. Etude clinique, hémodynamique et anatomique d'une observation.
Presse méd., 1958, **66**, 1681-84.
- 60 — CLAUDE M. et SOURDEL M.
Hémosidérose viscérale et insuffisance pluri-glandulaire.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1912, **34**, 32.
- 61 — CONRAD M.E. Jr et CROSBY W.H.
Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption.
Blood, 1963, **22**, 406-15.
- 62 — CONTE M., RISTELHUEBER J., MALVEZIN J. et JULIEN C.
Les hémochromatoses familiales et héréditaires.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, **74**, 267-74.

- 63 — CONTE M., RISTELHUEBER J., JULIEN C. et LECLERCQ A.
Les hémochromatoses idiopathiques — A propos de 16 observations.
Sem. Hôp. Paris, 1959, **35**, 465-72.
- 64 — CROIZAT P., CREYSSEL R., MOLINE et PAYEN
Contribution à l'étude hématologique des cirrhoses.
J. Méd. Lyon, 1954, **35**, 818-95.
- 65 — CROSBY W.H.
The control of iron balance by the intestinal mucosa.
Blood, 1963, **22**, 441-49.
- 66 — CROSBY W.H., CONRAD M.E. Jr et WHERRY M.S.
The rate of iron accumulation in iron storage disease.
Blood, 1963, **22**, 429-40.
- 67 — DANIEL M.
Les sidéroses avec cirrhose hépatique au cours des anémies graves et chroniques polytransfusées. (Leurs rapports avec la cirrhose pigmentaire).
Thèse Méd. Lyon, 1951.
- 68 — DARNAUD Ch., DENARD Y., MOREAU G., VOISIN R. et BERTRAND J.
L'insulinorésistance au cours de l'hémochromatose.
Les hémochromatoses, p. 427-9 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 69 — DARNIS F.
Les hémochromatoses.
Rev. Int. Hépat., 1955, **5**, 63-146.
- 70 — DARNIS F.
L'hémochromatose secondaire des alcooliques.
Entretiens de Bichat 1955 — P. 241-4.
Exp. Scient. Fr., Ed. Paris.
- 71 — DARNIS F.
L'hémochromatose idiopathique familiale.
Rev. Prat., 1958, **8**, 2985-3007.
- 72 — DARNIS F.
Pathogénie et traitement des hémochromatoses.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1958, **6**, 873-90.
- 73 — DARNIS F.
Les gros foies de surcharge.
Rev. Prat., 1963, **13**, 77-92.
- 74 — DAVISON R.H.
Inheritance of haemochromatosis. A report on a family with consanguinity.
Brit. Med. J., 1961, **4**, 1262-3.
- 75 — DEBRAY Ch., LAUMONIER R., HOUSSET P. et VAN WERSH-COT R.
La biopsie gastrique comme procédé de diagnostic des hémochromatoses.
Ann. Anat. Path., 1956, **1**, 375-84.
- 76 — DEBRE R., SCHAPIRA G., DREYFUS J.C. et SCHAPIRA F.
Métabolisme du fer chez les descendants de malades atteints de cirrhose bronzée.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1952, **68**, 665-9.
- 77 — DEBRE R.
Aspects familiaux de la cirrhose bronzée.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, **30**, B 145-50.
- 78 — DEBRE R., DREYFUS J.C., FREZAL J., LABIE D., LAMY M., MAROTEAUX P., SCHAPIRA F. et SCHAPIRA G.
Genetics of haemochromatosis.
Ann. of Hum. Gen., 1958, **23**, 16-30.

- 79 — DECOURT J. et MICHARD J.P.
Les troubles endocriniens au cours des cirrhoses pigmentaires. A propos de 8 observations.
Rev. Fr. Endocr. Clin., 1961, **2**, 125-39.
- 80 — DECOURT J. et MICHARD J.P.
Le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatoses.
Les hémochromatoses, p. 379-89 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 81 — DELANNAY M.
Siclanémie et hémochromatose.
Ann. Biol. Clin., 1960, **18**, 553-64.
- 82 — DELBARRE F.
L'ostéoporose des hémochromatoses.
Sem. Hôp. Paris, 1960, **36**, 3279-94.
- 83 — DELBARRE F.
Le syndrome hémochromatose-ostéoporose.
Entretiens Bichat 1961, p. 325-30 — Exp. Scient. Fr., Ed. Paris.
- 84 — DERVITE E.
Les cardiopathies pigmentaires.
Thèse Méd. Lille, 1961.
- 85 — DETRIE P., MAGDELAINE M. et LEGER L.
Hémochromatoses idiopathiques avec hypertension portale traitées par anastomose porto-cave.
Arch. Mal. App. Dig., 1962, **51**, 89-94.
- 86 — DILLINGHAM C.H.
Familial occurrence of hemochromatosis report of four cases in siblings.
New Engl. J. Med., 1960, **262**, 1128-30.
- 87 — DOMART A., LECLERC J., HAZARD J. et JUNIAT J.
Les transaminases sériques. Intérêt de leur dosage en clinique.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1959, **7**, 1655-63.
- 88 — DREYFUS J.C., SCHAPIRA G. et SCHAPIRA F.
Le métabolisme du fer au cours de la cirrhose bronzée. Fer sérique et épreuve d'hypersidérémie provoquée.
Bull. Acad. Nat. Méd. Franç., 1950, **134**, 302.
- 89 — DREYFUS J.C.
Etude in vitro du pouvoir de saturation par le fer de la sidérophiline du sérum.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, **30**, B 177.
- 90 — DREYFUS J.C. et SCHAPIRA G.
Le fer: biochimie, physiologie, pathologie.
Exp. Sc. Fr., Ed. Paris, 1958.
- 91 — DREYFUS J.C., SCHAPIRA G., SCHWARTZMANN V. et ABBAN R.
Surcharge ferrique hépatique; forme inapparente chez un fils d'hémochromatosique.
Presse Méd., 1960, **68**, 577-8.
- 92 — DREYFUS J.C. et SCHAPIRA G.
Métabolisme du fer dans l'hémochromatose.
Les hémochromatoses, p. 11-34 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 93 — DUBIN I.N.
Idiopathic hemochromatosis and transfusion siderosis.
Amer. J. Clin. Path., 1955, **25**, 514.
- 94 — DUNLAP R.W., HALLENBECK G.A. et HANLON D.G.
Hypertension portale avec sarcoïdose et hémochromatose. Compte-rendu de 2 cas avec splénectomie et anastomose spléno-rénale.
Proc. Staff. Mett. Mayo Clin., 1952, **27**, 266-72.

- 95 — ETIENNE-MARTIN P., KLEPPING Cl. et BINET J.
Hémochromatose au cours d'une thalassémie mineure (lithiase biliaire pigmentaire, ulcère duodénal associé, asystolie terminale).
Arch. Mal. App. Dig., 1959, **48**, 844-52.
- 96 — ETIENNE-MARTIN P. et KLEPPING Cl.
Le foie alcoolique. De l'hépatite à la cirrhose alcoolique.
1 vol., Masson Ed. Paris, 1960.
- 97 — Etiology of hemochromatosis. Leading article.
New Engl. J. Med., 1962, **267**, 46-7.
- 98 — EVEN R.
Les cirrhoses pigmentaires.
Thèse Méd. Paris, 1932.
- 99 — EVEN R.
Les cirrhoses pigmentaires.
Traité de Médecine, Masson Ed., 1949, **8**, 409.
- 100 — FAIVRE G., GILGENKRANTZ J.M., CHERRIER F., TENETTE G. et GAUCHER P.
Hémochromatose et adiasstolie. A propos d'une observation anatomo-clinique.
Arch. Mal. Cœur Vaiss., 1961, **54**, 935-45.
- 101 — FAUVERT R., LOVERDO A., NICOLLO S. et BOIVIN P.
L'hémolyse dans les cirrhoses. Etude de 40 cas par la méthode des hématies marquées au chrome 51.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1958, **6**, 1801-14.
- 102 — FINCH S.C. et FINCH C.A.
Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease.
Medicine, 1955, **34**, 381-430.
- 103 — FISHER E.R. et TISHERMAN S.
The association of idiopathic hemochromatosis and excessive iron overload.
Arch. Path., 1960, **69**, 683-8.
- 104 — FREY W.G. III, MILNE J., JOHNSON G.B. Jr et EBAUGH F.G. Jr
Management of familial hemochromatosis.
New Engl. J. Med., 1961, **265**, 7-12.
- 105 — GENNES L. De, DELARUE J. et ROYER DE VERICOURT E.
Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie. Le syndrome endocrino-hépatomyocardique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1935, **51**, 1088-97.
- 106 — GENNES L. De, DELARUE J. et ROYER DE VERICOURT E.
Le syndrome endocrino-hépatocardiaque.
Presse Méd., 1936, **44**, 377-81.
- 107 — GENNES L. De
Les aspects endocriniens des cirrhoses bronzées.
Rev. Int. Hépat., 1952, **2**, 30-42.
- 108 — GENNES L. De et MATHIEU DE FOSSEY B.
Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée.
Rev. Int. Hépat., 1959, **9**, 311-28.
- 109 — GENNES L. De, GUILLON J., MATHIEU DE FOSSEY B. et BATRINOS M.
La fonction surrénale dans l'hémochromatose.
Act. endocrinology, 1960, sup. 51.
- 110 — GENNES L. De, BRICAIRE H., MOREAU L. et MATHIEU DE FOSSEY B.
Un nouveau test d'exploration hypophysaire, le test au Métopyrone ou S.U. 4885. A propos de 18 observations personnelles.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1961, **77**, 511-21.
- 111 — GENNES L. De et BRICAIRE H.
Le syndrome endocrinien des cirrhoses bronzées.
Les hémochromatoses, p. 391-8 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.

- 112 -- GILBERT A., CASTAIGNE J. et LEREBOULLET P.
Du diabète par hyperhépate dans les cirrhoses pigmentaires.
Comptes-rendus Soc. Biol., 1900, 2, 483.
- 113 — GILBERT-DREYFUS et SAVOIE J.C.
L'insuffisance testiculaire dans l'hémochromatose. (A propos de 14 cas).
Sem. Hôp. Paris, 1954, 30, 3527-41.
- 114 — GILBERT-DREYFUS, SAVOIE J.C. et SEBAOUN J.
L'insuffisance testiculaire dans les hémochromatoses.
Les hémochromatoses, p. 343-59 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 115 — GILBERT-DREYFUS et SEBAOUN J.
Conclusions générales.
Les hémochromatoses, p. 457-63 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 116 — GILLMANN J. et GILLMANN T.
Structure of the liver in pellagra.
Arch. Path., 1945, 40, 239.
- 117 — GILLMANN J. et GILLMANN T.
Pathogenesis of siderosis as evidenced in malnourished Africans.
Gastro-enterology, 1947, 8, 19-28.
- 118 — GIRARD M., PLAUCHU M., FAYOLLE J. et BASTIDE R.
Contribution à l'étude clinique de la cirrhose pigmentaire.
J. Méd. Lyon, 1957, 38, 39-71.
- 119 — GIRARD M., CREYSSEL R., PANSU Cl., BEL A. et GOLMEN A.
Valeur thérapeutique et diagnostique de la sidérurie provoquée par les chélateurs dans l'hémochromatose.
J. Méd. Lyon, 1958, 39, 87-94.
- 120 — GIRARD M.
Le traitement des hémochromatoses.
Rev. Prat., 1958, 8, 3041-44.
- 121 — GIRAUD G., CAZAL P., LEVY A. et LATOUR H.
Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée.
Rev. Int. Hépat., 1952, 2, 739-43.
- 122 — GONIN A., FAVRE-GILLY J., FERROLDJ J. et TOLOT P.
Hémosidérose hépatique avec cirrhose au cours d'une anémie aplas-tique polytransfusée.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 67, 400-10.
- 123 — GRANICK S.
Iron metabolism and hemochromatosis.
Bull. New-York Acad. Med., 1949, 25, 403.
- 124 — GRANICK S.
Structure and physiological fonctions of ferritin.
Physiol. Rev., 1951, 31, 489.
- 125 — GRANICK S.
Iron metabolism.
Bull. New-York Acad. Med., 1954, 30, 81.
- 126 — GROSBERG S.J.
Hemochromatosis and heart failure. Presentation of a case with sur-vival after three years'treatment by repeated venesection.
Ann. Int. Med., 1961, 107, 606-16.
- 127 — GUICHARD A. et TOMMASI M.
Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose.
J. Méd. Lyon, 1958, 39, 377-91.
- 128 — GUILLON J. et DELUMEAU G.
Le diabète de l'hémochromatose.
Rev. Fr. Endocr. Clin., 1961, 2, 339-45.
- 129 — GUILLON J. et DELUMEAU G.
Cinquante observations d'hémochromatose idiopathique.
J. Méd. Nantes, 1961, 1, 105.

- 130 — GUILLON J.
Les manifestations endocriniennes de l'hémochromatose.
Rev. Prat., 1963, **13**, 1439-45.
- 131 — GUILLON J.
Le mécanisme pathogénique du diabète dans l'hémochromatose.
Les hémochromatoses, p. 409-16 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 132 — GUYE P.
La cirrhose pigmentaire. A propos des cas de cette affection examinés à l'Institut de Pathologie de Genève au cours de 30 années (1905-1935).
Thèse Genève, 1936.
- 133 — HANOT V. et CHAUFFARD A.
Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré.
Rev. Méd., 1882, **2**, 385.
- 134 — HARDY M., GUENEL J., DELUMEAU G. et NICOLAS G.
Hémorragies digestives par hypertension portale au cours d'une hémochromatose idiopathique.
Arch. Mal. App. Dig., 1960, **49**, 1514-20.
- 135 — HARVIER P., MATTEO J. Di et DEUIL R.
Le diabète bronzé familial. A propos de 8 observations personnelles.
Paris Méd., 1947, **37**, 79-80.
- 136 — HARVIER P., MATTEO J. Di, DEUIL R. et BESCOL-LIVERSAC J.
Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires.
Ann. Méd., 1950, **51**, 101-51.
- 137 — HARVIER P., MATTEO J. Di et BESCOL-LIVERSAC J.
Ponction-biopsie du foie et cirrhose pigmentaire.
Presse Méd., 1953, **61**, 423-6.
- 138 — HATMAN R.S., CONRAD M.E. Jr, HARTMAN R.E., JOY R.J.T. et CROSBY W.H.
Ferritin-containing bodies in human small intestinal epithelium.
Blood, 1963, **22**, 397-405.
- 139 — HEILMEYER L.
Die Hämochromatose: Klinick, Eisenstoffwechsel und Pathogenese.
Acta Haematol., 1954, **11**, 137-51.
- 140 — HERBUT P.A. et TAMAKI H.T.
Cirrhosis of the liver and diabetes related to hemochromatosis.
Am. J. Clin. Path., 1946, **16**, 640.
- 141 — HIGGINSON J., GERRITSEN TH. et WALKER A.R.P.
Siderosis in the Bantou of Southern Africa.
Am. Path., 1953, **29**, 779.
- 142 — HOPPBAUER F.W.
Primary biliary cirrhosis observations on the natural course of the disease in 25 women.
Amer. J. Dig. Dis., 1960, **5**, 348.
- 143 — Iron metabolism. (Leading articles).
Lancet, 1963, **1**, 428-9.
- 144 — Iron overload. (Leading articles).
Brit. Med. J., 1963, **1**, 72-3.
- 145 — JOHNSON G.B. Jr, et FREY W.G. III
Familial aspects of idiopathic hemochromatosis.
J. Amer. Med. Ass., 1962, **179**, 747-51.
- 146 — JOLIFF
Contribution à l'étude des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire dans les cardiopathies pigmentaires.
Thèse Méd. Bordeaux, 1956.

- 147 — JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P., BARBIER P. et VILLAUMEY J.
L'effondrement des 17 céstostéroïdes urinaires et l'intérêt de l'im-
plantation de testostérone dans la cirrhose bronzée.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **66**, 414-17.
- 148 — JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARRILLON S.,
GRIVAUX M., DEUIL R. et PRISCO E. DI
A propos des hémochromatoses.
Rev. Méd. Fr., 1960, **41**, 873-84.
- 149 — JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARRILLON S. et
MARTIN E.
Aspects cliniques des hémochromatoses idiopathiques.
Les hémochromatoses, p. 51-108 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 150 — KALK H.
Über der Siderophilie (Hämochromatose).
Deutsch. Med. Woch., 1962, **7**, 329.
- 151 — KENT G. et JOPPER H.
Secondary hemochromatosis: its association with anemia.
A.M.A., Arch. Path., 1960, **70**, 623-39.
- 152 — KING M.
Idiopathic hemochromatosis. Report of a case in a menstruating
woman.
Arch. Int. Med., 1962, **109**, 579-84.
- 153 — KISSEL P., DEBRY G., MARCHAL C. et LECLERE J.
Deux observations d'insulinorésistance au cours de l'hémochromatose.
Assoc. diabétologues de langue Française, 18 mai 1963 — in Presse
Méd., 1963, **71**, 1889.
- 154 — KLEPPING Cl., CABANNE F., CORTET P., JACQUOT B., MICHIELS R.
et DUSSERRE P.
Considérations anatomo-cliniques et génétiques concernant les hémochromatoses primitives et secondaires.
Communication faite au XXXIV^{me} Congrès de Médecine de Langue
Française, Lyon, 26 septembre 1963.
- 155 — KLEPPING Cl., CORTET P., CABANNE F., JACQUOT B., MICHIELS R.,
DUSSERRE P. et CHATELAIN P.
Considérations anatomo-cliniques, biologiques et génétiques concer-
nant les hémochromatoses primitives et secondaires. A propos de 20
observations.
Soc. Lyonnaise de Gastro-entérol., Séance de nov. 1963
A paraître dans Arch. Mal. App. Dig.
- 156 — KONDAKIS X.
Contribution à l'étude du diabète de l'hémochromatose idiopathique.
Thèse Méd. Paris, 1958.
- 157 — KRAUTZ CH (E.)
Leber cirrhose und Eisenstoffwechsell.
Gastroenterologia, 1961, **95**, supp., 203-6.
- 158 — KRIMBELL O.C. Jr
Hemochromatosis. Review of therapy and report of a new case.
N. Carol. Med. J., 1962, **23**, 280-3.
- 159 — LABBE M., BOULIN R. et ULMANN
Diabète bronzé et insuffisance surrénale.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1936, **52**, 1347-51.
Presse Méd., 1936, **44**, 1769-71.
- 160 — LABBE M., BOULIN R. et UHRY P.
Diabète bronzé avec infantilisme tardif.
Presse Méd., 1936, **44**, 537-9.
- 161 — LALOUM J.
Le métabolisme du fer et ses perturbations. Surcharge en fer et
carence en fer.
Thèse Méd. Paris, 1960.

- 162 — LAMACHE A. et BOUREL M.
Les surcharges sidériques en pathologie hépatique.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1958, **6**, 857-71.
- 163 — LAMACHE A., BOUREL M., CHEVREL M.L., RICHIER J.L. et LENOIR P.
La sidérose viscérale des anémies hémolytiques acquises.
(Problèmes pathogéniques et nosologiques).
Sem. Hôp. Paris, 1959, **35**, 1707-17.
- 164 — LAMY M. et FREZAL J.
L'hémochromatose, maladie génétique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1958, **74**, 369-71.
- 165 — LAUREL C.B.
Studies on the transportation and metabolism of iron in the body.
Acta Physiol. Scand., 1947, **14**, suppl. 46.
- 166 — LAURENDEAU T., HILL J.E. et MANNING G.B.
Idiopathic neo-natal hemochromatosis in siblings. An inborn error
of metabolism.
A.M.A., Arch. Path., 1961, **72**, 410-23.
- 167 — LEDERER J., CANIVEZ R. et PRINZIE A.
Hormones sexuelles, métabolisme du fer et hémochromatose.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, **30**, B 12-18.
- 168 — LEDERER J.
Le contrôle endocrinien du métabolisme du fer.
Les hémochromatoses, p. 283-341 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 169 — LEGER L., ROY-CAMILLE R. et BENHAMOU J.P.
Résultats à distance de l'anatomose porto-cave. Esquisse de la patho-
logie du cirrhotique shunté.
Presse Méd., 1962, **70**, 1127.
- 170 — LEMONNIER F. et JULIEN Cl.
Le vert d'indocyanine dans l'exploration hépatique. Comparaison avec
la brome-sulfone-phtaléine.
Sem. Hôp. Paris, 1962, **39**, 1651-60.
- 171 — LEREBoullet J., LEVILLAIN R. et DEBESSE B.
L'hépatosidérose. Sa fréquence chez les alcooliques. Etude statistique
de 350 examens anatomiques.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1956, **72**, 684.
- 172 — LESIEUR et FAUVERT
Cirrhose bronzée familiale.
Sem. Hôp. Paris, 1950, **26**, 947.
- 173 — LETULLE M.
Note sur 3 observations de cirrhose hypertrophique pigmentaire non
diabétique.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 1897, **13**, 205.
- 174 — LEVY A.L. et VITACCA P.
Direct determination and binding capacity of serum iron.
Clin. Chem. USA 1961, **7**, n° 3, 241-8.
- 175 — LEVY A. et BERT J.M.
L'insuffisance surrénale des hémochromatoses.
Diabète, 1962, **10**, 79-82.
- 176 — LIGNEREUX J.
Cirrhoses alcooliques et hémochromatoses.
Remarques à propos d'une étude systématique de 219 cas de cirrhoses.
Thèse Méd. Paris, 1959.
- 177 — LONERGAN P. et ROBBINS S.L.
Absence of intercapillary glomerulo-sclerosis in the diabetic patient
with hemochromatosis.
New Engl. J. Med., 1959, **260**, 367-70.

- 178 — LORAS O.
Gros cœurs avec surcharge pigmentaire associés à la cirrhose pigmentaire du foie.
Thèse Méd. Lyon, 1935.
- 179 — MAC ALLEN P.M., GOGHILL N.F. et LUBRAN M.
The treatment of haemochromatosis.
Quart. J. Méd., 1957, **26**, 251-76.
- 180 — MAC CULLAGH, GOLD et MAC KENDRY.
Alterations in testicular structure and fonction in organic diseases of the pituitary.
Day of Clin. Endocr., J. Clin. End., 1950, **10**, 871
- 180a — MAC DERMOTT W.V. Jr, PALAZZI H., NARDI G.L. et MONDET A.
Elective portal systemic shunt. An analysis of 237 cases.
New Engl. J. Med., 1961, **264**, 419-27.
- 181 — MAC DONALD R.A. and MALLORY G.K.
Hemochromatosis and hemosiderosis: study of 211 autopsied cases.
Arch. Int. Med., 1960, **105**, 686-700.
- 182 — MAC DONALD R.A.
Idiopathic hemochromatosis: a variant of portal cirrhosis and idiopathic hemosiderosis.
Arch. Int. Med., 1961, **107**, 606-16.
- 183 — MAC DONALD R.A.
Wine and iron in haemochromatosis.
Lancet, 1963, **1**, 727.
- 184 — MARBLE A. et BAILEY C.C.
Hemochromatosis.
Am. J. Med., 1951, **11**, 590-9.
- 185 — MARBLE A. et STEINKE J.
Hämochromatose — Bericht über 42 Fälle mit Diabetes.
Medizin., 1959, **1**, 19.
- 186 — MARIE P.
Sur un cas de diabète bronzé suivi d'autopsie.
Sem. Méd., 1895, **15**, 229.
- 187 — MATHIEU DE FOSSEY B., BRICAIRE H. et GENNES L. DE
Un nouveau test d'exploration hypophysaire: le test à la métopyrone ou S.U. 4885.
Presse Méd., 1961, **69**, 1635-7.
- 188 — MILHAUD G.
Le métabolisme des acides aminés dans la cirrhose pigmentaire.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1953, **29**, B 134-36.
- 189 — MIROUZE J.
Diagnostic anatomique des hémochromatoses.
Rev. Prat., 1958, **8**, 3019-33.
- 190 — MORE ABOUT IRON (Leading articles).
Lancet, 1962, **1**, 520-1.
- 191 — MORGAN E.H.
Idiopathic haemochromatosis. A family study.
Australas. Ann. Med., 1961, **10**, 114-20.
- 192 — MOURIQUAND G.
Villosité intestinale et métabolisme du fer. Etude expérimentale.
Rev. Hématol., 1960, **15**, 472-88.
- 193 — MUHLER E.
Klinischer Beitrag zum Krankheitsbil der Hämochromatose.
Dtsch. Arch. Klin. Med., 1960, **206**, 361-81.
- 194 — MYERSON R.M. et CARROLL I.N.
Treatment of hemochromatosis by massive venesection.
Arch. Int. Med., 1955, **95**, 349-53.

- 195 — NAETS J.P.
Métabolisme du fer.
Acta Clin. Belg., 1961, **16**, 47-67.
- 196 — NAFICY A.T.
A propos d'un cas d'hémochromatose associée à l'ingestion d'une terre riche en fer.
Rev. Méd. Moyen-Orient, 1962, **19**, 73-83.
- 197 — NAPOLITANO L. et SCURO L.A.
Iron tolerance tests in differentiating between haemochromatosis and liver cirrhosis.
Brit. Med. J., 1957, **4**, 797-99.
- 198 — NOBILLOT A.
Les ostéoporoses des hémochromatoses.
Thèse Méd. Paris, 1961.
- 199 — MONNEZ G.
A propos d'une observation de cirrhose pigmentaire chez 2 jumeaux.
Thèse Méd. Lyon, 1961.
- 200 — OLMER J. et MURATORE R.
Les hémochromatoses secondaires au cours des hémopathies et des transfusions.
Les hémochromatoses, p. 135-96 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 201 — ORELLE R.
Considérations sur l'intérêt de la chélation dans les hémochromatoses.
Thèse Méd. Lyon, 1958.
- 202 — PAYAN H. et MURATORE R.
Les hémochromatoses.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Anat. Path., 1956, **32**, A 181-90.
- 203 — PAYAN H. et MURATORE R.
Les hémochromatoses secondaires.
Rev. Prat., 1958, **8**, 3035-38.
- 204 — PECHET G.S. et MAC DONALD R.A.
Idiopathic hemo-siderosis. Relation to idiopathic hemochromatosis.
New Engl. J. Med., 1962, **267**, 6-10.
- 205 — PELNARD-CONSIDERE M., SARRAZIN A., CANIVET J. et FALLOT P.
Etude par le chrome radio-actif de la durée de vie des hématies chez les malades atteints de cirrhose éthylique avec anémie.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1958, **6**, 551-7.
- 206 — PETERSON R.E. et ETTINGER R.H.
Radio-active iron absorption in siderosis (hemochromatosis) of liver.
Am. J. Med., 1953, **15**, 518-24.
- 207 — PIRART J. et GATEZ P.
Remarques sur l'hérédité de l'hémochromatose. A propos de 3 cas d'hémochromatose sans cirrhose.
Presse Méd., 1954, **62**, 1366.
- 208 — PIRART J.
Enquête sur l'hérédité de l'hémochromatose.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, **30**, B 175-6.
- 209 — PIRART J. et CARPENT G.
Aspects dynamiques de l'hémochromatose.
Acta Gastro-Entérol. Belg., 1955, **18**, 7-24.
- 210 — PIRART J.
Le métabolisme du fer et ses rapports avec la pathogénie et le traitement de l'hémochromatose.
Bruxelles Méd., 1957, **37**, 729-34.
- 211 — PIRART J. et GATEZ P.
L'étiologie de l'hémochromatose non transfusionnelle. Revue de la question. Etude de l'hérédité dans 21 familles.
Sem. Hôp. Paris, 1958, **34**, 1044-51.

- 212 — PIRART J., GALLUS P. et GOLDSTEIN M.
Cirrhose bronzée secondaire à une hépatite aiguë; étude d'un cas.
Recherche des phénomènes inflammatoires hépatiques dans 53 cas
d'hémochromatose. Recherche de la sidérose dans 118 cas de cirrhose
banale et dans 29 cas de cirrhose post-hépatitique.
Acta Gastro-Entér. Belg., 1961, 24, 131-60.
- 213 — PIRART J. et BASTENIE P.A.
Complications vasculaires dans 34 cas de diabète bronzé.
Les hémochromatoses, p. 431-41 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 214 — PLANTIER M.
Contribution à l'étude du traitement des hémochromatoses par les
saignées.
Thèse Méd. Lyon, 1959.
- 215 — PLAUCHU M., FEROLDI J., TOMMASI M., STERLIN et REVILLARD J.P.
Réflexions à propos de l'anatomie pathologique des hémochromatoses.
J. Méd. Lyon, 1963, 44, 1869-82.
Communication faite au XXXIV^{me} Congrès de Médecine de Langue
Française, Lyon, 1963.
- 216 — POLLACK S., BALCERZAK S.P. et CROSBY W.H.
Transferrin and the absorption of iron.
Blood, 1963, 21, 33.
- 217 — POLONOVSKI M., SCHAPIRA G. et DREYFUS J.C.
Métabolisme du fer au cours des hémochromatoses.
Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1954, 30, B 150-8.
- 218 — RAMBERT P.
Les hémochromatoses.
III^{me} Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
(Troisième Année). 1962 — P. 169-78.
- 219 — RAMBERT P. et PIGUET H.
Troubles de la glycorégulation dans l'hémochromatose en dehors du
diabète.
Les hémochromatoses, p. 417-21 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 220 — RATHER L.J.
Hemochromatosis and hemosiderosis. Does iron overload cause dif-
fuse fibrosis of the liver ?
Amer. J. Med., 1956, 21, 857-66.
- 221 — RAUBER G.
Hémochromatose et ponction-biopsie du foie.
Rev. Int. Hépat., 1955, 5, 27-44.
- 222 — RECKLINGHAUSEN V.
Über Hämochromatose.
Tag. Dent. Nat. Med. Aertzl in Heildelberg, 1889.
- 223 — RICHTER G.W.
The nature of storage iron in idiopathic hemochromatosis and in
hemosiderosis. Electron optical, chemical and serologic studies on
isolated hemosiderin granules.
J. Exp. Med., 1960, 112, 551-70.
- 224 — ROSSELIN G.
Aspects biologiques de l'hémochromatose primitive.
Thèse Méd. Paris, 1962.
- 225 — ROSSELIN G. et GROUCHY J. De.
Technique simple d'étude de la ferritine hépatique par autoradio-
graphie d'électrophorèse tissulaire sur gel d'amidon d'homogénats
de foie marqués par le Fe 59.
Diabète, 1962, 8, 354-5.
- 226 — ROTH P. et GORDON J.
Idiopathic hemochromatosis in a 39 old woman.
Arch. Int. Med., 1959, 104, 311.

- 227 — ROYER DE VERICOURT E.
Le syndrome endocrino-hépatomyocardique.
Thèse Méd. Paris, 1935.
- 228 — RUTTNER J.R., VOGEL A. et RONDEZ R.
Feinstrukturelle Untersuchung über die Eisenspeicherung in der Leber.
bei Hämochromatose.
Schweiz. Med. Wschr., 1962, **92**, 452-6.
- 229 — SADDI R.
Ferritine et hémochromatose idiopathique.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1962, **7**, 408-10.
- 230 — SCHAPIRA G., DREYFUS J.C., SCHWARZMANN V. et ETEVE J.
Hypersidérémie et surcharge ferrique hépatique chez les descendants
d'hémochromatosiques.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1962, **7**, 485.
- 231 — SCHEUER P.J., WILLIAMS R. et MUIR A.R.
Hepatic pathology in relatives of patients with haemochromatosis.
J. Path. Bact., 1962, **84**, 53-64.
- 232 — SHAEFER J.W., AMICK C.J., OIKAWA Y. et SCHIFF L.
The development of hemochromatosis following porto-caval anasto-
mosis.
Gastro-enterology, 1962, **42**, 181.
- 233 — SHELTON J.H.
Haemochromatosis.
London, Oxford University Press, 1935.
- 234 — SHODEN A. et STURGEON P.
Iron storage: IV cellular distribution of excess liver iron.
Amer. J. Path., 1962, **40**, 671-83.
- 235 — SHODEN A. et STURGEON P.
On the formation of haemosiderin and its relation to ferritine. A ra-
dio-isotopic study.
Brit. J. Haemat., 1963, **9**, 513-22.
- 236 — STAUFFER M.H., BUTT H.R. et DOCKERTY M.B.
Hemochromatosis: clinical features and methods of diagnosis in 27
cases.
Gastro-enterology, 1954, **27**, 31-45.
- 237 — SWAN W.G.A. et DEWAR H.A.
The heart in haemochromatosis.
Brit. Heart J., 1952, **14**, 117-24.
- 238 — TCHOBROUTSKY G., TUTIN M. et RATHERY M.
Le traitement du diabète de l'hémochromatose.
Les hémochromatoses, p. 443-51 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 239 — THOMASSET A.
Hyperpituitarisme (diabète bonzé, insuffisance génitale, ostéoporose
douloureuse, hyperthyroïdie) traité avec succès par les rayons X.
Lyon Méd., 1943, 3-12.
- 240 — TISDALE W.A.
Parenchymal siderosis in patients with cirrhosis after porto-systemic-
shunt surgery.
New Engl. J. Med., 1961, **265**, 928.
- 241 — TRAEGER J. et FRANÇOIS B.
Hémochromatose idiopathique. Anomalies du métabolisme du fer chez
des descendants.
Lyon Méd., 1958, **199**, 427.
- 242 — TROUSSEAU A.
Clinique Médicale, Hôtel-Dieu Paris, 1865, 672-3.
- 243 — TUBIANA M. et FRINDEL E.
Etude du cycle intestinal du fer.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1961, **6**, 276-9.

- 244 — TUTTLE S.G., FIGUEROA W.G. et GROSSMAN M.I.
Development of hemochromatosis in a patient with Laennec's cirrhosis.
Amer. J. Med., 1959, **26**, 255-58.
- 245 — UHRY P.
La place du diabète dans l'hémochromatose.
Les hémochromatoses, p. 423-6 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 246 — VACHON A., PALIARD A., BESSET C. et PLANTIER M.
Quatre cas de cirrhoses pigmentaires traitées par saignées répétées.
Arch. Mal. App. Dig., 1960, **49**, 841-48.
- 247 — VACHON A., PLAUCHU M., PALIARD P., M^{lle} STERLIN et REVILLARD J.P.
A propos d'une nouvelle observation de cancer primitif du foie greffé sur hémochromatose idiopathique familiale.
J. Méd. Lyon, 1963, **44**, 1521-33.
- 248 — VACHON A. et PALIARD P.
Traitement des hémochromatoses.
Les hémochromatoses, p. 197-252 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 249 — VAGUE J., BERNARD P., CODACCIONI J.L., GARRIGUES J.C., BOYER J. et GRATECOS J.
L'activité cortico-surrénale dans l'hémochromatose.
Les hémochromatoses, p. 361-7 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 250 — VILLARET M., JUSTIN-BESANÇON L. et EVEN R.
Etude anatomo-clinique des cirrhoses pigmentaires du foie.
Presse Méd., 1932, **50**, 672.
- 251 — WANSERMAN A.J., RICHARDSON D.W., BAIRD C.L. et WYSO E.M.
Cardiac hemochromatosis simulating constrictive pericarditis.
Amer. J. Med., 1962, **32**, 316-23.
- 252 — WAREMBOURG H., DESRUELLES J., FOSSATI P. et DERVITTE E.
Les cardiopathies pigmentaires.
Lille Méd., 1962, **7**, 672-83.
- 253 — WARTER J. et WEILL J.P.
Les agents chélateurs dans l'hémochromatose. Méthode de thérapeutique ou test de diagnostic.
Presse Méd., 1957, **65**, 1371-3.
- 254 — WARTER J. et WEILL J.P.
Diagnostic biologique de l'hémochromatose idiopathique.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1958, **6**, 829-43.
- 255 — WARTER J., WEILL J.P. et WEILL-BOUSSON.
Les manifestations endocriniennes des hémochromatoses.
Les hémochromatoses, p. 253-82 — 1 vol., Masson Ed. Paris, 1963.
- 256 — WASI P. et BLOCK M.
Idiopathic hemochromatosis in menstruating women.
Arch. Int. Med., 1962, **109**, 585-88.
- 257 — WEILL J.P.
Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire.
Thèse Méd. Strasbourg, 1954.
- 258 — WEILL J.P. et HOULL P.
Etude de l'hémolyse au moyen des hématies marquées au chrome 51 dans 2 cas d'hémochromatose.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1960, **8**, 1487.
- 259 — WHEBY M.S. et CROSBY W.H.
The gastro-intestinal tract and iron absorption.
Blood, 1963, **22**, 416-28.
- 260 — WHEBY M.S. et JONES L.G.
Role of transferrin in iron absorption.
J. Clin. Invest., 1963, **42**, 1007.

- 261 — WILLIAMS R.S.
Increased thyroïd function in hemochromatosis.
Brit. Med. J., 1959, **3**, 1078-80.
- 262 — WILLIAMS R., SCHEUER P.J. et SHERLOCK S.
The inheritance of idiopathic haemochromatosis. A clinical and liver
biopsy study of 16 families.
Quart J. Med., 1962, **31**, 249-65.
- 263 — WOHLER F., OTTE W. et FULGRAFF M.
Zur Pathologie des Speichereisens. Ferritin-und Hämosideringehalt
menschlicher Organe bei Leber, Nieren-und Kreisleuferkrankungen.
Acta Haematol., 1961, **25**, 337-54.
- 264 — WOHLER F.
The treatment of haemochromatosis with Desferrioxamine.
Acta Haematol., 1963, **30**, 65-87.
- 265 — WYATT J.P.
Patterns of pathologic iron storage.
A.M.A., Arch. Path., 1956, **61**, 42-54.
- 266 — ZIMMERMAN H.J., CHOMET B., KULESH M.H. et Mc WHORTER C.A.
Hepatic hemosiderin deposits. Incidence in 558 biopsies from patients
with and without intrinsic hepatic disease.
Arch. Int. Med., 1961, **107**, 494-503.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
HISTORIQUE	16
1 ^{re} PARTIE: ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	18
Chapitre 1: La mélanodermie	19
Chapitre 2: La cirrhose pigmentaire	21
Chapitre 3: Le diabète	26
Chapitre 4: Les manifestations endocriniennes	29
Chapitre 5: Les manifestations cardiaques	33
2 ^{me} PARTIE: LE MÉTABOLISME DU FER ET SES TROUBLES DANS LES HÉMOCHROMATOSES	36
Chapitre 1: Métabolisme normal du fer	37
Chapitre 2: Détection des troubles du métabolisme du fer dans les hémochromatoses	38
Chapitre 3: Les anomalies métaboliques du fer	40
3 ^{me} PARTIE: ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	42
1 — Dans la littérature	43
2 — Dans nos observations	44
4 ^{me} PARTIE: ETUDE PATHOGÉNIQUE ET GÉNÉTIQUE	47
1 — Dans la littérature	48
2 — Dans nos observations	52
5 ^{me} PARTIE: SYNTHÈSE ET DISCUSSION	53
OBSERVATIONS	59
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83
TABLE DES MATIÈRES	100

